



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 198 30 060 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 198 30 060.3
㉔ Anmeldetag: 30. 6. 1998
㉕ Offenlegungstag: 10. 2. 2000

⑤① Int. Cl.⁷:
C 07 D 493/04
C 07 D 493/14
C 07 D 405/06
C 07 D 417/06
C 07 F 9/50
C 07 F 9/53
C 07 F 9/40
C 07 F 7/18
A 61 K 31/42
A 61 K 31/425

DE 198 30 060 A 1

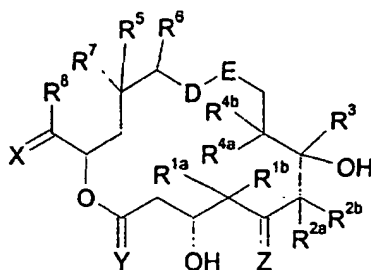
// (C07D 493/04, 303:00,313:00)(C07D 417/06,313:00,277:24)

⑦① Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

⑦② Erfinder:
Buchmann, Bernd, Dr., 16540 Hohen Neuendorf,
DE; Klar, Ulrich, Dr., 13503 Berlin, DE; Skuballa,
Werner, Dr., 13465 Berlin, DE; Schwede, Wolfgang,
Dr., 13467 Berlin, DE; Schirner, Michael, Dr., 13156
Berlin, DE; Menrad, Andreas, Dr., 16515
Oranienburg, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤④ Epothilon-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung, Zwischenprodukte und ihre pharmazeutische Verwendung
⑤⑦ Die vorliegende Erfindung betrifft die neuen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,



I,

worin
die Substituenten Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E,
R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und X die in der Beschreibung näher ange-
gebenen Bedeutungen haben.

Die neuen Verbindungen interagieren mit Tubulin, indem
sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren. Sie sind in der
Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen
und sind zur Behandlung maligner Tumoren geeignet,
beispielsweise Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-,
Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinome, malignes Mela-
nom, akute lymphozytäre und myelocytäre Leukämie. Au-
ßerdem sind sie zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie
zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen
(Psoriasis, Arthritis) geeignet. Zur Vermeidung unkontrol-

lierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich in
polymere Materialien auf- bzw. einbringen.

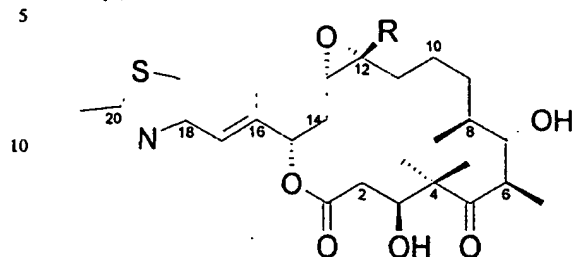
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine
oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkun-
gen in Kombination mit weiteren in der Tumorthherapie
anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet
werden.

DE 198 30 060 A 1

BEST AVAILABLE COPY

Beschreibung

Von Höfle et al. wird die cytotoxische Wirkung der Naturstoffe Epothilon A (R = Wasserstoff) und Epothilon B (R = Methyl)



Epothilon A (R = H), Epothilon B (R = CH₃)

z. B. in Angew. Chem. 1996, 108, 1671–1673, beschrieben. Wegen der in-vitro-Selektivität gegenüber Brust- und Darmzelllinien und ihrer im Vergleich zu Taxol deutlich höheren Aktivität gegen P-Glycoprotein-bildende, multiresistente Tumorzellen sowie ihre gegenüber Taxol verbesserten physikalischen Eigenschaften, z. B. eine um den Faktor 30 höhere Wasserlöslichkeit, ist diese neuartige Strukturklasse für die Entwicklung eines Arzneimittels zur Therapie maligner Tumoren besonders interessant.

Die Naturstoffe sind sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung nicht ausreichend stabil. Zur Beseitigung dieser Nachteile sind Modifikationen an dem Naturstoff nötig. Derartige Modifikationen sind nur auf totalsynthetischem Wege möglich und setzen Synthesestrategien voraus, die eine breite Modifikation des Naturstoffes ermöglichen. Ziel der Strukturveränderungen ist es auch, die therapeutische Breite zu erhöhen. Dies kann durch eine Verbesserung der Selektivität der Wirkung und/oder eine Reduktion unerwünschter toxischer Nebenwirkungen und/oder eine Erhöhung der Wirkstärke erfolgen.

Die Totalsynthese von Epothilon A ist von Schinzer et al. in Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477–1482 und in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, S. 543–544) beschrieben.

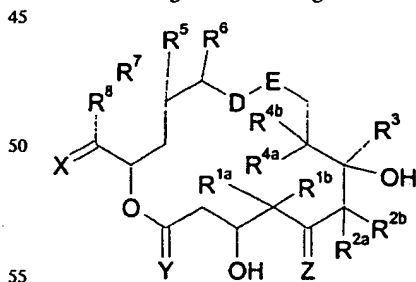
Epothilon-Derivate wurden bereits von Höfle et al. in der WO 97/19086 beschrieben. Diese Derivate wurden ausgehend vom natürlichen Epothilon A oder B hergestellt.

Eine weitere Synthese von Epothilon und Epothilonderivaten wurde von Nicolaou et al. in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 1/2, S. 170–172 beschrieben. Die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga wurde in Nature, Vol. 387, 1997, S. 268–272, die Synthese von Epothilon A und seinen Derivaten in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7960–7973 sowie die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7974–7991 ebenfalls von Nicolaou et al. beschrieben.

Ebenfalls Nicolaou et al. beschreiben in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 19, S. 2181–2187 die Herstellung von Epothilon A-Analoga mittels kombinatorischer Festphasensynthese. Auch einige Epothilon B-Analoga sind dort beschrieben.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, neue Epothilon-Derivate zur Verfügung zu stellen, die sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung ausreichend stabil sind und die hinsichtlich ihrer therapeutischen Breite, ihrer Selektivität der Wirkung und/oder unerwünschter toxischer Nebenwirkungen und/oder ihrer Wirkstärke den natürlichen Derivaten überlegen sind.

Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,



I,

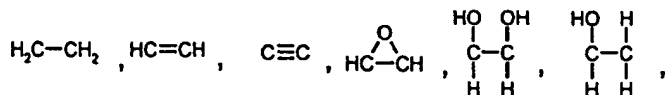
worin

R^{1a}, R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe mit m = 2, 3, 4 oder 5,

R^{2a}, R^{2b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_n-Gruppe mit n = 2, 3, 4 oder 5,

R³ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₁₀-Aralkyl,

R^{4a}, R^{4b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_p-Gruppe mit p = 2, 3, 4 oder 5,



5

D-E eine Gruppe

 R^5 C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, R^6, R^7 je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom, R^8 Wasserstoff, C_1 - C_{20} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, die alle substituiert sein können, X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^9 , eine C_2 - C_{10} -Alkylen- α, ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^{10} oder eine Gruppierung $\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$, 10

wobei

 R^9 für einen C_1 - C_{20} -Alkylrest, R^{10} für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^1 , $\text{R}^{11}, \text{R}^{12}$ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1 - C_{20} -Alkyl-, Aryl-, C_7 - C_{20} -Aralkylrest oder R^{11} und 15 R^{12} zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring stehen, Y ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome, Z ein Sauerstoffatom oder H/OR^{13} ,

wobei

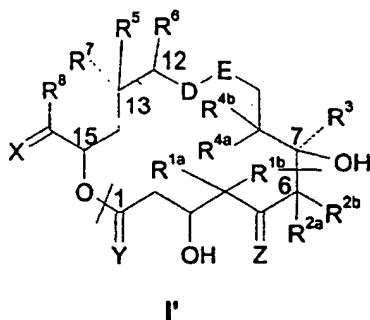
 R^{13} Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^2 20

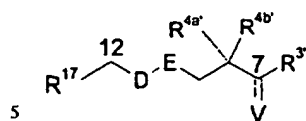
ist,

bedeuten,

einschließlich aller Stereoisomeren dieser Verbindungen und auch deren Gemische.

Die Darstellung der neuen Epothilon-Derivate basiert auf der Verknüpfung dreier Teilfragmente A, B und C. Die Schnittstellen liegen wie in der allgemeinen Formel I' angedeutet. 25



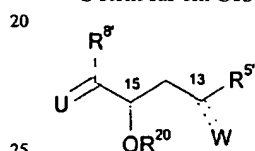


B

worin

- 10 R^3 , R^{4a} und R^{4b} die bereits für R^3 , R^{4a} und R^{4b} genannten Bedeutungen haben, und
 R^{17} eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG^3 , ein Phosphoniumhalogenidrest $PPh_3^+Hal^-$ (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest $P(O)(OQ)_2$ (Q = C_1 - C_{10} -Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxidrest $P(O)Ph_2$ (Ph = Phenyl),
V ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{18} , eine C_2 - C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder ver-
15 zweigt sein kann oder H/OR^{19} ,
 R^{18} C_1 - C_{20} -Alkyl,
 R^{19} ein Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^4
bedeuten.

C steht für ein C_{13} - C_{16} -Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



C

worin

- 30 R^5 , R^8 die bereits in der allgemeinen Formel I für R^5 und R^8 genannte Bedeutung haben und
 R^{20} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG^5
U ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^9 , eine C_1 - C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^{10} oder eine Gruppierung $CR^{11}R^{12}$,
wobei
35 R^9 für einen C_1 - C_{20} -Alkylrest,
 R^{10} für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^6 ,
 R^{11} , R^{12} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1 - C_{20} -Alkyl-, Aryl-, C_7 - C_{20} -Aralkylrest oder R^{11} und R^{12} zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring
W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{21} , eine C_2 - C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder ver-
40 zweigt sein kann oder H/OR^{22} ,
stehen,
wobei
 R^{21} für einen C_1 - C_{20} -Alkylrest,
 R^{22} für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^7 ,
45 bedeuten.

Als Alkylgruppen R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14b} , R^{15b} , R^{16a} , R^{16b} und R^{18} sind gerad- oder verzweigte Alkylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

- Die Alkylgruppen R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14b} , R^{15b} , R^{16a} , R^{16b} und R^{18} können per-
50 fluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C_1 - C_4 -Alkoxygruppen, C_6 - C_{12} -Arylgruppen (die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können).

- Als Arylrest R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14b} , R^{15b} , R^{16a} und R^{16b} kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z. B. Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, die
55 einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO_2H , CO_2 -Alkyl, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, C_1 - C_{20} -Alkyl, C_1 - C_{20} -Acyl, C_1 - C_{20} -Acyloxy-Gruppen, in Frage.

- Die Aralkylgruppen in R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14b} , R^{15b} , R^{16a} und R^{16b} können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als Aralkylreste kommen beispielsweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO_2H , CO_2 -Alkyl, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, C_1 - C_{20} -Alkyl, C_1 - C_{20} -Acyl, C_1 - C_{20} -Acyloxy-Gruppen.

- Die in X in der allgemeinen Formel I enthaltenen Alkoxygruppen sollen jeweils 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- und t-Butyloxygruppen bevorzugt sind.

- Als Vertreter für die Schutzgruppen PG sind Alkyl- und/oder Aryl-substituiertes Silyl, C_1 - C_{20} -Alkyl, C_4 - C_7 -Cycloalkyl, das im Ring zusätzlich ein Sauerstoffatom enthalten kann, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, C_1 - C_{20} -Acyl sowie Aroyl zu nen-
65 nen.

Als Alkyl-, Silyl- und Acylreste für die Schutzgruppen PG kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind aus den entsprechenden Alkyl- und Silylethern leicht abspaltbare Alkyl- bzw. Silylreste, wie beispiels-

weise der Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuran-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-Rest sowie Alkylsulfonyl- und Arylsulfonylreste. Als Acylreste kommen z. B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Isopropionyl, Pivalyl-, Butyryl oder Benzoyl, die mit Amino- und/oder Hydroxygruppen substituiert sein können, in Frage.

Die Acylgruppen PG¹ bzw. PG² in R¹⁰ und R¹³ können 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl und Pivalylgruppen bevorzugt sind.

Der Index m in der aus R^{1a} und R^{1b} gebildeten Alkylengruppe steht vorzugsweise für 2, 3 oder 4.

Die für X mögliche C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxigruppe ist vorzugsweise eine Ethylenketal- oder Neopentylketalgruppe.

Die Substituenten können in den Verbindungen der allgemeinen Formel I so gewählt sein, daß Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b} und R⁵ alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B, oder R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶ und R⁷ alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B, oder R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und X alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B, oder Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶ und R⁷ alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B, oder Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und X alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B, oder R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und X alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.

Eine weitere erfindungsgemäße Variante sieht solche Verbindungen vor, worin R⁵ für eine Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppe steht, wobei dann vorzugsweise R⁶ und R⁷ gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder eine Epoxygruppe bedeuten.

Die nachstehen genannten Verbindungen sind erfindungsgemäß bevorzugt:

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,14-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5-dimethylen-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,14-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8-dimethylen-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8-dimethylen-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5-trimethylen-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,14-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8-trimethylen-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8-trimethylen-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-14-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

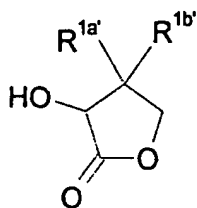
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))4,8-Dihydroxy-14-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
 5 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))4,8-Dihydroxy-14-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
 10 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))4,8-Dihydroxy-7,14-diethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 15 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1,10-diethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1,10-diethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))4,8-Dihydroxy-14-propyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 20 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-propyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-propyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 25 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 30 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
 35 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazol-1-yl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
 40 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,14-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 45 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))4,8-Dihydroxy-14-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 50 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 55 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))4,8-Dihydroxy-14-propyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-propyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-propyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 60

Darstellung der Teilfragmente A

Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel A lassen sich leicht aus

65

- a) einem Pantolacton der allgemeinen Formel IIa



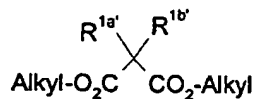
II a

worin

$R^{1a'}$, $R^{1b'}$ jeweils für eine Methylgruppe stehen

oder

b) einem Malonsäuredialkylester der allgemeinen Formel XXVIII



XXVIII

worin

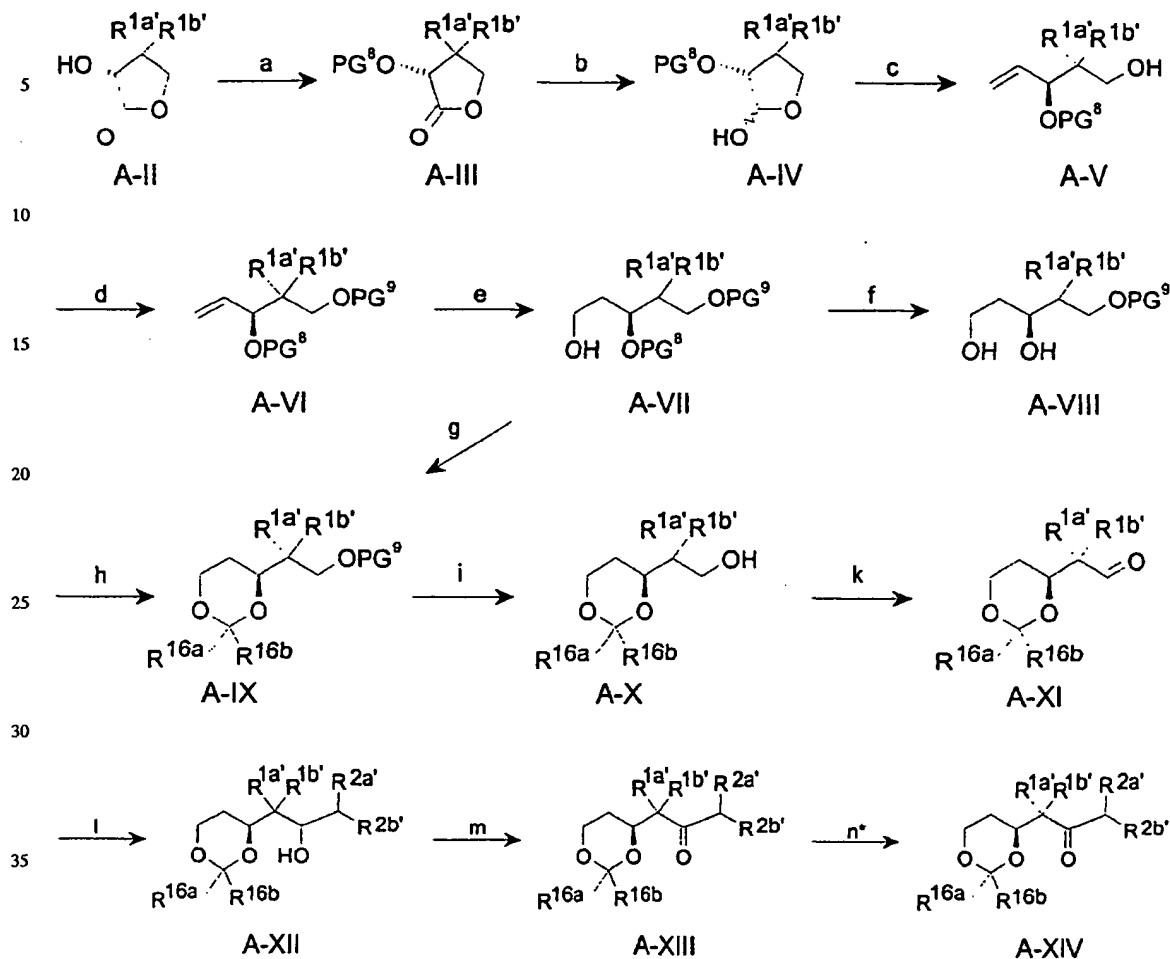
$R^{1a'}$, $R^{1b'}$ die in der allgemeinen Formel A angegebene Bedeutung haben, und Alkyl unabhängig voneinander einen C_1 - C_{20} -Alkyl-, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl- oder C_4 - C_{20} -Alkylcycloalkylrest bedeuten,

als Ausgangsprodukt herstellen.

Die Teilfragmente A, in denen $R^{1a'} = R^{1b'} = \text{Methyl}$ ist, können aus wohlfeilem Pantolacton auf effiziente Weise mit einer optischen Reinheit $> 98\%$ hergestellt werden.

Die Synthese wird im folgenden Schema 1 am Beispiel des D-(-)-Pantolactons beschrieben. Aus L-(+)-Pantolacton erhält man die entsprechenden, zu A-II bis A-XIV enantiomeren Verbindungen ent-A-II bis ent-A-XIV und aus racemischem DL-Pantolacton die entsprechenden racemischen Verbindungen rac-A-II bis rac-A-XIV:

Schema 1



*: nur, falls $R^{2a'}$ oder $R^{2b'}$ in A-XIII gleich Wasserstoff ist

Schritt a (A-II \Rightarrow A-III)

Die freie Hydroxygruppe des Pantolactons (A-II) wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG^8 kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen wie z. B. der Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl-, Pivalyl-, Butyryl- oder Benzoylrest in Frage.

Eine Übersicht befindet sich z. B. in "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora W. Green, John Wiley and Sons).

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen gespalten werden können, wie z. B. der Methoxymethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der Tetrahydropyranyl-Rest.

Schritt b (A-III \Rightarrow A-IV)

Das geschützte Lacton A-III wird zum Lactol A-IV reduziert. Als Reduktionsmittel eignen sich in ihrer Reaktivität modifizierte Aluminiumhydride wie z. B. Diisobutylaluminiumhydrid. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Toluol, vorzugsweise bei niedrigen Temperaturen.

Schritt c (A-IV \Rightarrow A-V)

Das Lactol A-IV wird unter Erweiterung um ein C-Atom zum Hydroxyolefin A-V geöffnet. Hierzu eignen sich die, dem Fachmann bekannten Methoden wie z. B. die Olefinierung nach Tebbe, die Wittig- oder Wittig/Horner-Reaktion, die Addition einer metallorganischen Verbindung unter Abspaltung von Wasser. Bevorzugt ist die Wittigreaktion unter

Verwendung von Methyltriarylphosphoniumhalogeniden wie z. B. Methyltriphenylphosphoniumbromid mit starken Basen wie z. B. n-Butyllithium, Kalium-tert.-butanolat, Natriumethanolat, Natriumhexamethyldisilazan; als Base bevorzugt ist n-Butyllithium.

Schritt d (A-V \Rightarrow A-VI)

5

Die freie Hydroxygruppe in A-V wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG⁹ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG⁸ im Schritt a (A-II \Rightarrow A-III) genannt wurden, in Frage.

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter Einwirkung von Fluorid gespalten werden können, wie z. B. der Trimethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-, der Triisopropylsilyl- und der tert.-Butyldiphenylsilyl-Rest.

Schritt e (A-VI \Rightarrow A-VII)

15

An die Doppelbindung in A-VI wird nach anti-Markovnikov Wasser addiert. Hierzu eignen sich die dem Fachmann bekannten Verfahren wie z. B. die Umsetzung mit Boranen, deren anschließende Oxidation zu den entsprechenden Borsäureestern und deren Verseifung. Als Borane bevorzugt sind z. B. der Boran-Tetrahydrofuran-Komplex, der Boran-Dimethylsulfid-Komplex, 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Tetrahydrofuran oder Diethylether. Als Oxidationsmittel wird vorzugsweise Wasserstoffperoxid verwendet, zur Verseifung der Borester vorzugsweise Alkalihydroxide wie z. B. Natriumhydroxid.

Schritt f (A-VI \Rightarrow A-VII)

Die unter Schritt a) eingeführte Schutzgruppe PG⁸ wird nun nach den dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten. Handelt es sich um eine sauer spaltbare Schutzgruppe, so eignen sich für die Spaltung verdünnte Mineralsäuren in wässrig-alkoholischen Lösungen, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z. B. para-Toluolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure-pyridiniumsalz, Camphersulfonsäure in alkoholischen Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

Schritt g (A-VII \Rightarrow A-IX)

30

Ein gemeinsamer Schutz beider Alkoholfunktionen des monogeschützten 1.3-Diols in A-VII ist durch direkte Ketalisierung mit einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel R^{16a}-CO-R^{16b}, oder durch Umketalisierung mit einem Ketal der allgemeinen Formeln, R^{16a}-C(OC₂H₅)₂-R^{16b}, R^{16a}-C(OC₂H₄)₂-R^{16b}, R^{16a}-C(OCH₂C(CH₃)₂CH₂O)-R^{16b} worin jeweils R^{16a} und R^{16b} die oben angegebenen Bedeutungen haben, unter Säurekatalyse möglich. Als Säuren eignen sich die bereits unter Schritt f) genannten Säuren, bevorzugt ist die Verwendung von para-Toluolsulfonsäure gegebenenfalls unter Zusatz von Kupfer(II)- oder Kobalt(II)-Salzen wie z. B. Kupfer(II)sulfat.

Schritt h (A-VIII \Rightarrow A-IX)

40

Ein Schutz beider Alkoholfunktionen des 1.3-Diols in A-VIII ist durch direkte Ketalisierung mit einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel R^{16a}-CO-R^{16b}, oder durch Umketalisierung mit einem Ketal der allgemeinen Formeln, R^{16a}-C(OC₂H₅)₂-R^{16b}, R^{16a}-C(OC₂H₄)₂-R^{16b}, R^{16a}-C(OCH₂C(CH₃)₂CH₂O)-R^{16b} worin jeweils R^{16a} und R^{16b} die oben angegebenen Bedeutungen haben, unter Säurekatalyse möglich. Bevorzugt ist die Umketalisierung vorzugsweise mit 2,2-Dimethoxypropan. Als Säuren eignen sich die bereits unter Schritt f) genannten Säuren, bevorzugt ist die Verwendung von Camphersulfonsäure.

Schritt i (A-IX \Rightarrow A-X)

50

Die unter Schritt d) eingeführte Schutzgruppe PG⁹ wird nun nach den dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten. Handelt es sich um einen Silylether, so eignet sich für die Spaltung die Umsetzung mit Fluoriden wie beispielsweise Tetrabutylammoniumfluorid, dem Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex, Kaliumfluorid oder die Anwendung verdünnter Mineralsäuren, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z. B. para-Toluolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure-pyridiniumsalz Camphersulfonsäure in alkoholischen Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

Schritt k (A-X \Rightarrow A-XI)

55

Die Oxidation des primären Alkohols in A-X zum Aldehyd erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z. B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z. B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z. B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt l (A-XI \Rightarrow A-XII)

Die Umsetzung der Aldehyde A-XI zu Alkoholen der Formel A-XII erfolgt mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel $M-CHR^{2a}R^{2b}$, worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall
 5 MX, worin X ein Halogen repräsentiert und die Reste R^{2a} und R^{2b} jeweils die oben genannten Bedeutungen aufweisen. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Schritt m (A-XII \Rightarrow A-XIII)

10 Die Oxidation des sekundären Alkohols in A-XII A-XIII erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumpermthe-
 nat.

Schritt n (A-XIII \Rightarrow A-XIV)

15 Für den Fall, daß $R^{2a'}$ in A-XIII gleich Wasserstoff ist, besteht die Möglichkeit, hierfür einen zweiten Rest $R^{2a'}$, der die oben genannten Bedeutungen, ausgenommen Wasserstoff besitzt, einzuführen. Hierzu wird unter Anwendung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid das Keton in A-XIII in das Enolat überführt und mit einer Verbindung der all-
 20 gemeinen Formel $X-R^{2a}$, worin X ein Halogen repräsentiert umgesetzt. Als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Der zuvor beschriebene Weg kann ebenfalls dazu benutzt werden, C1-C6-Epothilon-Bausteine zu synthetisieren, die an C-1 eine Carbonsäure oder deren Ester enthalten ($R^{14}=CO_2R^{14b}$ in A).

Die Synthese des Bausteins A-XXII wird im folgenden Schema 2 am Beispiel der von D-(-)-Pantolacton abgeleiteten Zwischenstufe A-V beschrieben. Aus L-(+)-Pantolacton erhält man die entsprechenden, zu A-V bis A-XXVII enantio-
 25 meren Verbindungen ent-A-V bis ent-A-XXVII und aus racemischem DL-Pantolacton die entsprechenden racemischen Verbindungen rac-A-V bis rac-A-XXVII:

30

35

40

45

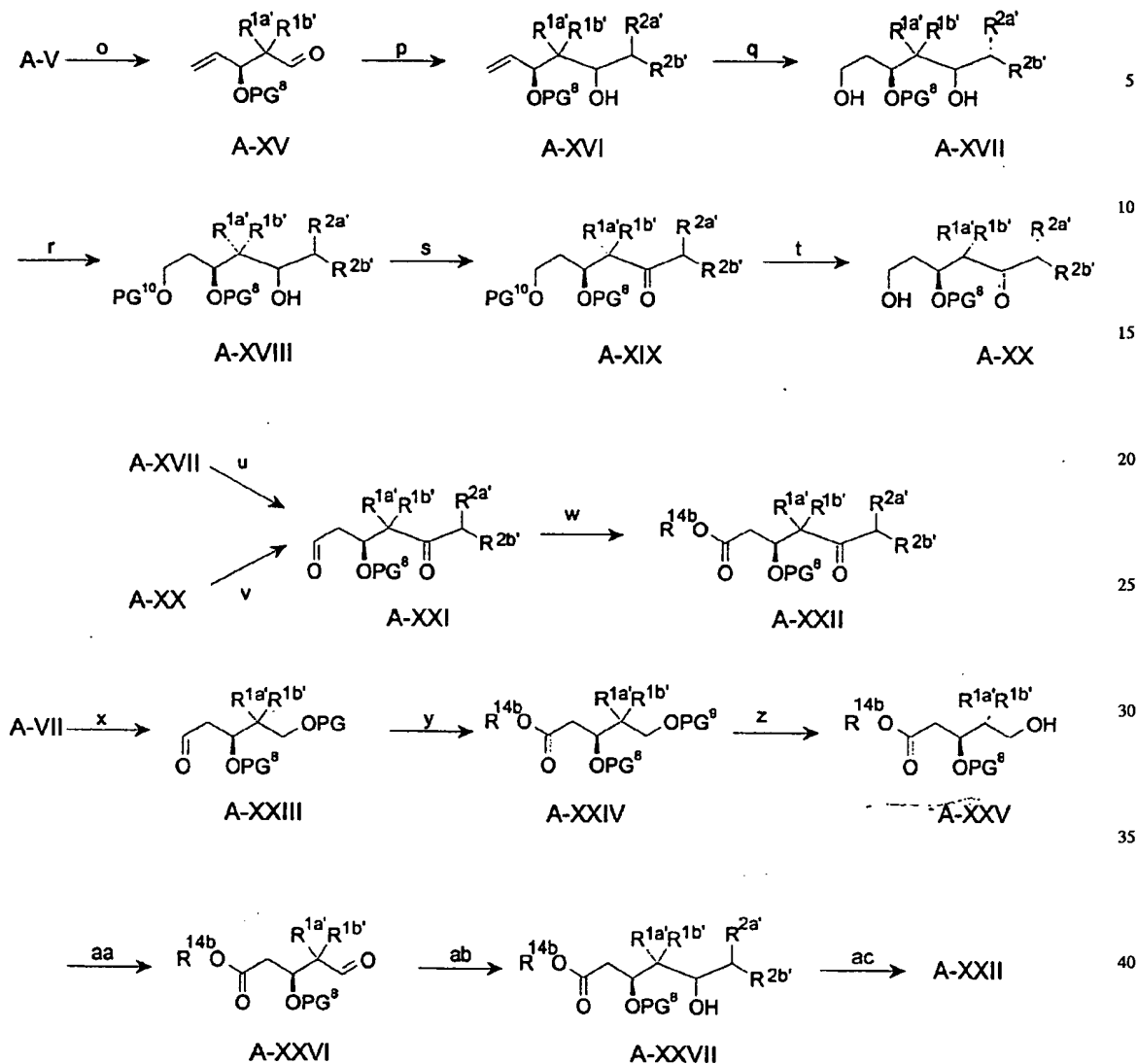
50

55

60

65

Schema 2



Schritt 0 ($A-V \Rightarrow A-XV$)

Die Oxidation des primären Alkohols in A-V zum Aldehyd A-XV erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist das Oxidationsverfahren nach Swern.

Schritt p ($A \cdot XV \Rightarrow A \cdot XVI$)

Die Umsetzung der Aldehyde A-XV zu Alkoholen der Formel A-XVI erfolgt mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel $M-CHR^{2a}R^{2b}$, worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und die Reste R^{2a} und R^{2b} jeweils die oben genannten Bedeutungen aufweisen. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Schritt q (A-XVI \Rightarrow A-XVII)

An die Doppelbindung in A-XVI wird nach anti-Markovnikov Wasser addiert. Hierzu eignen sich die unter e) be- 60
schriebenen Verfahren.

Schritt 1 (A-XVII \Rightarrow A-XVIII)

Die freie Hydroxygruppe in A-XVII wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG¹⁰ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG⁸ im Schritt a (A-II \Rightarrow A-III) genannt wurden, in Frage.

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter basischen oder hydrogenolytischen Reaktionsbedingungen gespalten

DE 198 30 060 A 1

werden können, wie z. B. Benzyl-, para-Nitrobenzyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, Benzoyl -Rest.
Besonders bevorzugt ist der Benzoyl-Rest.

Schritt s (A-XVIII \Rightarrow A-XIX)

5

Die Oxidation des sekundären Alkohols in A-XVII zum Keton A-XIX erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methylmorpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

10

Schritt t (A-XIX \Rightarrow A-XX)

Die Schutzgruppe PG¹⁰ in XIX wird nun selektiv gespalten. Handelt es sich um eine hydrogenolytisch spaltbare Schutzgruppe, so wird vorzugsweise in Gegenwart von Palladium- oder Platin-Katalysatoren in inerten Lösungsmitteln wie beispielsweise Ethylacetat oder Ethanol hydriert. Handelt es sich um eine basisch spaltbare Schutzgruppe, so findet vorzugsweise Verwendung die Verseifung mit Carbonaten in alkoholischer Lösung wie z. B. Kaliumcarbonat in Methanol, die Verseifung mit wässrigen Lösungen von Alkalihydroxiden wie z. B. Lithiumhydroxid oder Natriumhydroxid unter Verwendung von organischen, mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln wie z. B. Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan.

20

Schritt u (A-XVII \Rightarrow A-XXI)

Die Oxidation der Alkohole in A-XVII zum Ketoaldehyd A-XXI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat sowie die Methode nach Swern.

25

Schritt v (A-XX \Rightarrow A-XXI)

Die Oxidation des primären Alkohols in A-XX zum Ketoaldehyd A-XXI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

30

Schritt w (A-XXI \Rightarrow A-XXII)

Die Oxidation des Aldehydes in A-XXI zur Carbonsäure A-XXII (R^{14b} = Wasserstoff) erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation nach Jones, die Oxidation mit Kaliumpermanganat beispielsweise in einem wässrigen System aus tert.-Butanol und Natriumdihydrogenphosphat, die Oxidation mit Natriumchlorit in wässrigem tert.-Butanol gegebenenfalls in Gegenwart eines Chlorfängers wie z. B. 2-Methyl-2-buten.

35

Die Oxidation des Aldehydes in A-XXI zum Ester A-XXII, worin R^{14b} die oben genannten Bedeutungen hat und ungleich Wasserstoff ist, kann beispielsweise mit Pyridiniumdichromat und dem gewünschten Alkohol $HO-R^{14b}$ in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Dimethylformamid erfolgen.

40

Schritt x (A-VII \Rightarrow A-XXIII)

Die Oxidation des primären Alkohols in A-VII zum Aldehyd A-XXIII erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat sowie die Methode nach Swern.

45

Schritt y (A-XXIII \Rightarrow A-XXIV)

Die Oxidation des Aldehyds A-XXIII zur Carbonsäure bzw. deren Ester A-XXIV erfolgt nach den bereits unter w) beschriebenen Bedingungen.

50

Schritt z (A-XXIV \Rightarrow A-XXV)

Die unter Schritt d) eingeführte Schutzgruppe PG⁹ wird wie unter Schritt i beschrieben gespalten.

55

Schritt aa (A-XXV \Rightarrow A-XXVI)

Die Oxidation des primären Alkohols in A-XXV zum Aldehyd A-XXVI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat sowie die Methode nach Swern.

60

Schritt ab (A-XXVI \Rightarrow A-XXVII)

Die Umsetzung der Aldehyde A-XXVI zu Alkoholen der Formel A-XXVII erfolgt nach den, unter Schritt l) genannten Bedingungen.

65

Die diastereomerenreinen Verbindungen A-XXXII können dann nach dem Fachmann bekannten Verfahren durch Verseifung der Estereinheit unter gleichzeitiger Freisetzung der wiederverwendbaren chiralen Hilfskomponente $\text{chG}^1\text{-OH}$ in enantiomerenreine Verbindungen des Typs A-XXXIII oder ent-A-XXXIII überführt werden. Für die Verseifung geeignet sind Carbonate in alkoholischer Lösung wie z. B. Kaliumcarbonat in Methanol, wässrige Lösungen von Alkalihydroxiden wie z. B. Lithiumhydroxid oder Natriumhydroxid unter Verwendung von organischer, mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln wie z. B. Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan.

Schritt ai (A-XXXII \Rightarrow A-VIII)

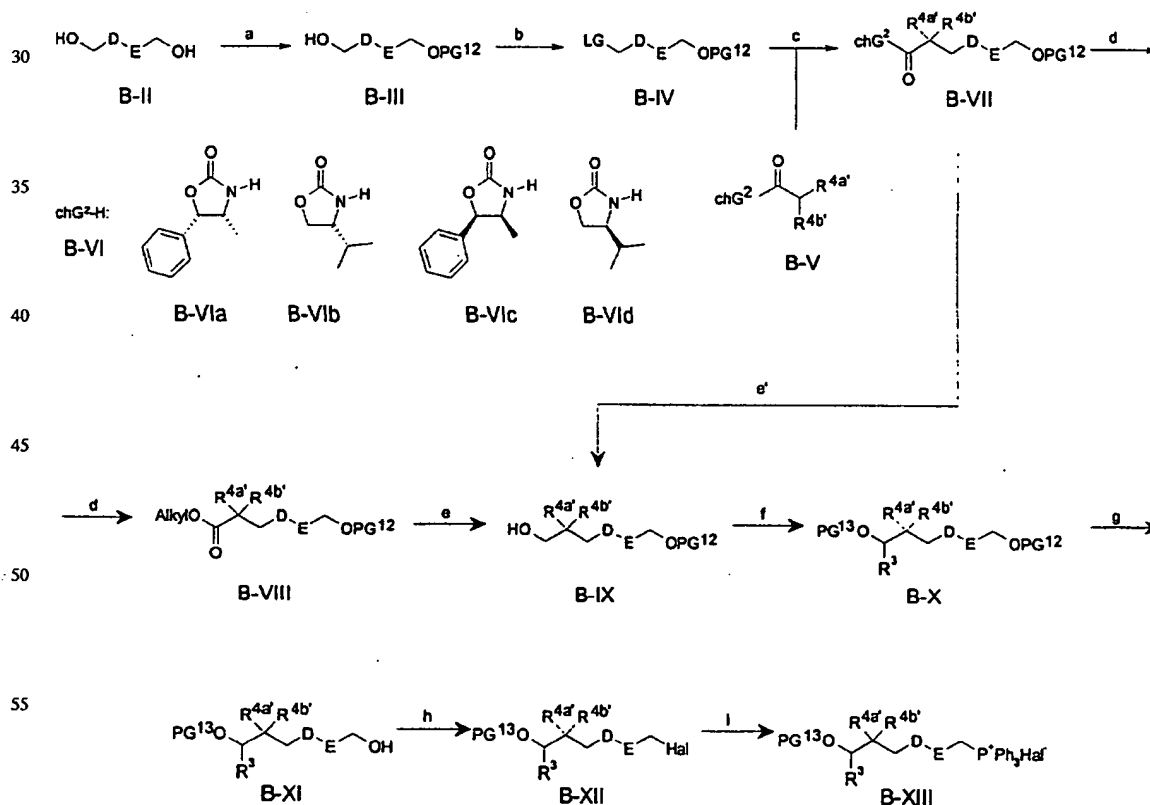
Alternativ zum Schritt ah kann die chirale Hilfsgruppe auch reaktiv entfernt werden. Auf diese Weise werden die enantiomerenreinen Verbindungen des Typs A-VIII bzw. ent-A-VIII erhalten. Die Reduktion kann nach den, dem Fachmann bekannte Verfahren durchgeführt werden. Als Reduktionsmittel kommen z. B. Diisobutylaluminiumhydrid und komplexe Metallhydride wie z. B. Lithiumaluminiumhydrid in Frage.

Die Verbindungen A-VIII bzw. ent-A-VIII können wie zuvor beschrieben in Verbindungen des Typs A-XIII bzw. ent-A-XIII überführt werden. Entsprechend lassen sich Verbindungen des Typs A-XXXIII bzw. ent-A-XXXIII gemäß oben beschriebenen Verfahren in Verbindungen des Typs A-XXII bzw. ent-A-XXII überführen.

Alternativ zum oben geschilderten Weg kann die Sequenz auch ohne Verwendung einer chiralen Hilfsgruppe chG^1 durchgeführt werden. Auf diese Weise werden dann racemische Mischungen von Verbindungen des Typs rac-A-VIII bzw. rac-A-XXXIII über die entsprechenden, racemischen Vorstufen erhalten. Diese Mischungen können wiederum nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren zur Racematspaltung, z. B. Chromatographie an chiralen Säulen, getrennt werden. Die Fortsetzung der Synthese kann aber auch mit den racemischen Gemischen erfolgen.

Darstellung der Teilfragmente B

Schema 4

Schritt a (B-II \Rightarrow B-III)

Eine Hydroxylgruppe in B-II wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG^{12} kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG^8 im Schritt a (A-II \Rightarrow A-III) genannt wurden, in Frage.

Bevorzugt sind Silizium haltige Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen oder Anwendung von Fluorid gespalten werden können, wie z. B. der Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Trisopropylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-Rest.

Schritt b (B-III \Rightarrow B-IV)

Die freie Hydroxylgruppe in B-III wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden in eine Abgangsgruppe LG überführt. Als Abgangsgruppe LG eignen sich beispielsweise Halogene wie z. B. Brom oder Iod oder Alkyl- bzw. Arylsulfonate, die aus den entsprechenden Sulfonsäurehalogeniden bzw. Sulfonsäureanhydriden nach den, dem Fachmann bekannten Methoden hergestellt werden.

Als Abgangsgruppe LG bevorzugt ist das Trifluormethansulfonat.

Schritt c (B-IV \Rightarrow B-VII)

Die Verbindung B-IV wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel B-V, worin chG^2 eine einfache Alkoxygruppe oder aber eine chirale Hilfsgruppe sein kann, nach den, dem Fachmann bekannten Methoden alkylert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt. Als chirale Hilfsgruppe $\text{chG}^2\text{-H}$ (B-VI) eignen sich chirale, optisch rein herstellbare und wohlfeile Alkohole wie z. B. Pulegol, 2-Phenylcyclohexanol, 2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethanol, 8-Phenylmenthol oder optisch rein herstellbare und wohlfeile, reaktive NH-Gruppen enthaltende Verbindungen wie z. B. Amine, Aminosäuren, Lactame oder Oxazolidinone. Bevorzugt sind Oxazolidinone, besonders bevorzugt die Verbindungen der Formeln B-VIa bis B-VId. Durch die Wahl des jeweiligen Antipoden wird die absolute Stereochemie am α -Carbonylkohlenstoff der Verbindung der allgemeinen Formel B-VII festgelegt. Auf diesem Wege lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formeln B-VII bis B-XVII bzw. deren jeweilige Enantiomere ent-B-VII bis ent-B-XVII enantiomerenrein erhalten. Wird als $\text{chG}^2\text{-H}$ (B-VI) ein achiraler Alkohol wie z. B. Ethanol eingesetzt, so erhält man die racemischen Verbindungen rac-B-VII bis rac-B-XVII.

Schritt d (B-VII \Rightarrow B-VIII)

Repräsentiert die Gruppe chG^2 eine der unter Schritt c erwähnten chiralen Hilfsgruppen, so wird diese durch Umesterung von B-VII in einen Alkylester der allgemeinen Formel B-VIII wiedergewonnen. Die Umesterung erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Bevorzugt ist die Umesterung mit einfachen Alkoholen wie z. B. Methanol oder Ethanol in Gegenwart entsprechender Titan(IV)alkoholate.

Schritt e (B-VIII \Rightarrow B-IX)

Der Ester in B-VIII wird zum Alkohol B-IX reduziert. Als Reduktionsmittel eignen sich die, dem Fachmann bekannten Reduktionsmittel wie z. B. Aluminiumhydride wie z. B. Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol.

Schritt e (B-VII \Rightarrow B-IX)

Alternativ zu den Schritten d) und e) kann die Carbonylgruppe in B-VII nach den unter Schritt e) genannten Bedingungen direkt zu den Alkoholen der allgemeinen Formel B-IX reduziert werden. Auch hier kann die chirale Hilfskomponente $\text{chG}^2\text{-H}$ wiedergewonnen werden.

Schritt f (B-IX \Rightarrow B-X)

Für den Fall, das R^3 kein Wasserstoffatom ist, wird zunächst die primäre Hydroxygruppe in B-IX nach den, dem Fachmann bekannten Methoden zum entsprechenden Aldehyd oxidiert. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z. B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z. B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z. B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Anschließend können die so erhaltenen Aldehyde zu entsprechenden Alkoholen mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel M-R^3 , worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und der Rest R^3 die oben genannten Bedeutungen aufweist. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Die freie Hydroxylgruppe des so erhaltenen sekundären Alkohols ($\text{R}^3 \neq \text{H}$) oder für den Fall $\text{R}^3 = \text{H}$ die freie Hydroxylgruppe in B-IX wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG^{13} kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG^8 im Schritt a (A-II \Rightarrow A-III) genannt wurden, in Frage.

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen gespalten werden können, wie z. B. der Methoxymethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuran-, Trimethylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der Tetrahydropyranyl-Rest.

Schritt g (B-X \Rightarrow B-XI)

Die unter Schritt a) eingeführte Schutzgruppe PG^{12} wird nun nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren gespal-

ten. Handelt es sich um einen Silylether, so eignet sich für die Spaltung die Umsetzung mit Fluoriden wie beispielsweise Tetrabutylammoniumfluorid, dem Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex, Kaliumfluorid oder die Anwendung verdünnter Mineralsäuren, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z. B. para-Toluolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure-pyridiniumsalz, Camphersulfonsäure in alkoholischen Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

Schritt h (B-XI \Rightarrow B-XII)

Gegebenenfalls wird die freie primäre Hydroxylgruppe nach den dem Fachmann bekannten Verfahren in ein Halogenid überführt. Bevorzugte Halogenide sind Chlor besonders aber Brom und Iod. Die Substitution der Hydroxylgruppe gegen ein Brom kann z. B. mittels Triphenylphosphin/Tetrabrommethan aber auch nach jedem anderen dem Fachmann bekannten Verfahren erfolgen. Die Etablierung eines Iodatoms kann aus dem Bromid durch Substitution z. B. nach Finkelstein mit Natriumiodid in Aceton erfolgen. Auch die direkte Überführung der Hydroxylgruppe in das Iodid ist möglich, z. B. unter Verwendung von elementarem Iod, Imidazol und Triphenylphosphin in Dichlormethan.

Schritt i (B-XII \Rightarrow B-XIII)

Soll die Verknüpfung der C13-C16-Einheit mit der Position 12 des Epothilonrestes bzw. von Epothilonbruchstücken, z. B. einer C7-C12-Einheit durch Wittigreaktion erfolgen, wie z. B. in Nature Vol. 387, 268–272 (1997) beschrieben, so werden ausgehend von den Halogeniden B-XII nach den dem Fachmann bekannten Verfahren die Triphenylphosphonium-halogenide ($R^{17} = P(Ph)_3^+ Hal^-$) Alkyl- bzw. Arylphosphonate ($R^{17} = P(O)(OQ)_2$) oder Phosphinoxide ($R^{17} = P(O)Ph_2$) des Typs B-XII hergestellt. Ph bedeutet dabei Phenyl; Hal steht für F, Cl, Br oder I und Q ist ein C₁-C₁₀-Alkyl- oder Phenylrest.

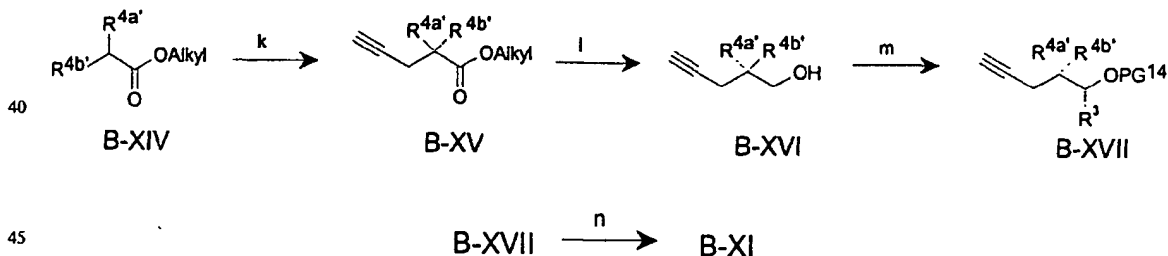
Zur Darstellung der Phosphoniumsalze eignet sich z. B. die Umsetzung der entsprechenden Halogenide mit Triphenylphosphin in Lösungsmitteln wie Toluol oder Benzol gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Triethylamin oder Diisopropylethylamin.

Die Darstellung der Phosphonate kann z. B. durch Reaktion der Halogenide B-XI mit einem metallierten Dialkylphosphit erfolgen. Die Metallierung erfolgt üblicherweise mit starken Basen wie z. B. Butyllithium.

Die Darstellung der Phosphinoxide kann z. B. durch Umsetzung der Halogenide B-XI mit metalliertem Diphenylphosphin und anschließender Oxidation erfolgen. Für die Metallierung eignen sich ebenfalls starke Basen wie Butyllithium. Die anschließende Oxidation zum Phosphinoxid kann dann z. B. mit verdünnter wäßriger Wasserstoffperoxid-Lösung erfolgen.

Alternativ können die Verbindungen der allgemeinen Formel B-XIII über den in Schema 5 beschriebenen Weg hergestellt werden.

Schema 5



Schritt k (B-XIV \Rightarrow B-XV)

Ausgehend von wohlfeil erhältlichen Essigesterderivaten der allgemeinen Formel B-XIV, in denen $R^{4a'}$ und $R^{4b'}$ die oben genannten Bedeutungen haben, wird das Esterenolat durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt und mit 3-Halogen-1-propin, vorzugsweise 3-Brom-1-propin zu Verbindungen der allgemeinen Formel B-XV umgesetzt.

Schritt l (B-XV \Rightarrow B-XVI)

Die Reduktion des Esters B-XV zum Alkohol B-XVI erfolgt nach den unter Schritt e) beschriebenen Methoden, vorzugsweise unter Verwendung von Diisobutylaluminiumhydrid.

Schritt m (B-XVI \Rightarrow B-XVII)

Für den Fall, das R^3 kein Wasserstoffatom ist, wird zunächst die primäre Hydroxygruppe in B-XVI nach den, dem Fachmann bekannten Methoden zum entsprechenden Aldehyd oxidiert. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z. B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z. B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z. B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Anschließend können die so erhaltenen Aldehyde zu entsprechenden Alkoholen mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel $M-R^3$, worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und der Rest R^3 die oben genannten Bedeutungen aufweist. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Die freie Hydroxylgruppe des so erhaltenen sekundären Alkohols ($R^3 \neq H$) oder für den Fall $R^3 = H$ die freie Hydroxylgruppe in B-XVII wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG^{14} kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG^8 im Schritt a ($A-II \Rightarrow A-III$) genannt wurden, in Frage.

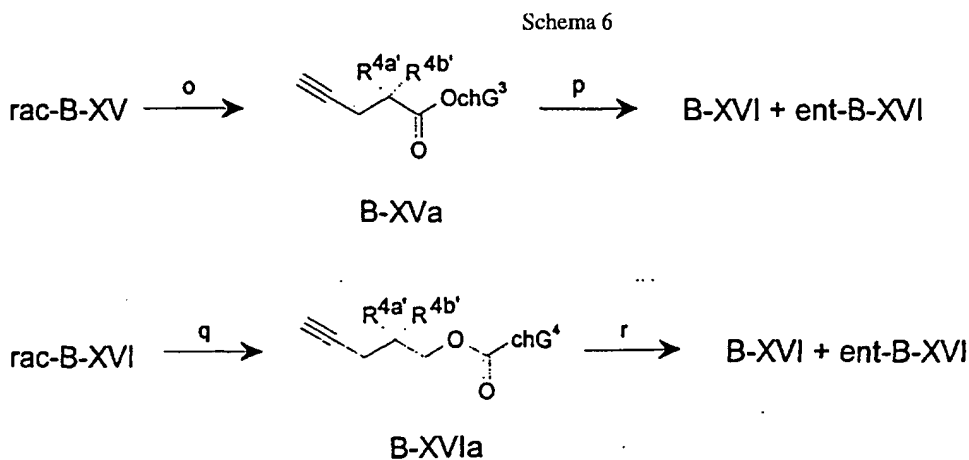
Bevorzugt sind Silizium haltige Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen oder Anwendung von Fluorid gespalten werden können, wie z. B. der Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-Rest.

Schritt n ($B-XVII \Rightarrow B-XI$)

Das Acetylen B-XVII kann nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren deprotoniert und das erhaltene Acetylid mit Formaldehyd zu einem Alkohol der allgemeinen Formel B-XI umgesetzt werden. Zur Deprotonierung eignen sich Alkylalkaliverbindungen wie z. B. Butyllithium oder andere starke Basen wie z. B. Alkali-hexamethyldisilazane oder Lithiumdiisopropylamid. Bevorzugt wird n-Butyllithium.

Auf dem in Schema 5 beschriebenen Weg werden zunächst die racemischen Verbindungen rac-B-XI erhalten. Optional bieten die durchlaufenen Stufen rac-B-XV bzw. rac-B-XVI gemäß Schema 6 die Möglichkeit zur chemischen Racematspaltung und somit auch einen Zugang zu den enantiomerenreinen Verbindungen B-XVI bzw. ent-B-XVI, sofern $R^{4a'}$ nicht identisch ist mit $R^{4b'}$.



Schritt o ($rac-B-XV \Rightarrow B-XVa$)

Die racemische Verbindung rac-B-XV läßt sich mit einem chiralen, optisch rein erhältlichen Alkohol chG^3-OH nach den, dem Fachmann bekannten Methoden, beispielsweise dem unter Schritt d) genannten Verfahren zu einem Gemisch der diastereomeren Ester B-XVa umestern und mit einfachen chromatographischen Methoden trennen. Als chirale Alkohole kommen beispielsweise Pulegol, 2-Phenylcyclohexanol, 2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethanol, 8-Phenylmenthol in Betracht.

Schritt p ($B-XVa \Rightarrow B-XVI$ und ent-B-XVI)

Die diastereomereinreinen Ester B-XVa lassen sich jeweils nach dem unter Schritt e) beschriebenen Verfahren zu den Alkoholen B-XVI bzw. ent-B-XVI reduzieren, wobei die unter Schritt o) beschriebene Hilfskomponente chG^3-OH wiedergewonnen werden kann.

Schritt q ($rac-B-XVI \Rightarrow B-XVIa$)

Die racemische Verbindung rac-B-XVI läßt sich mit einer chiralen, optisch rein erhältlichen Säure chG^4-CO_2H , deren Ester, Anhydrid oder Säurehalogenid nach den, dem Fachmann bekannten Methoden zu einem Gemisch der diastereomeren Ester B-XVIa umsetzen und mit einfachen chromatographischen Methoden trennen. Als chirale Säuren kommen beispielsweise Äpfelsäure, Weinsäure bzw. deren Derivate in Betracht.

Schritt r ($B-XVIa \Rightarrow B-XVI$ und ent-B-XVI)

Die diastereomereinreinen Ester B-XVIa lassen sich jeweils nach dem unter Schritt e) beschriebenen Verfahren zu den Alkoholen B-XVI bzw. ent-B-XVI reduzieren, oder nach den, dem Fachmann bekannten Methoden verseifen wobei im

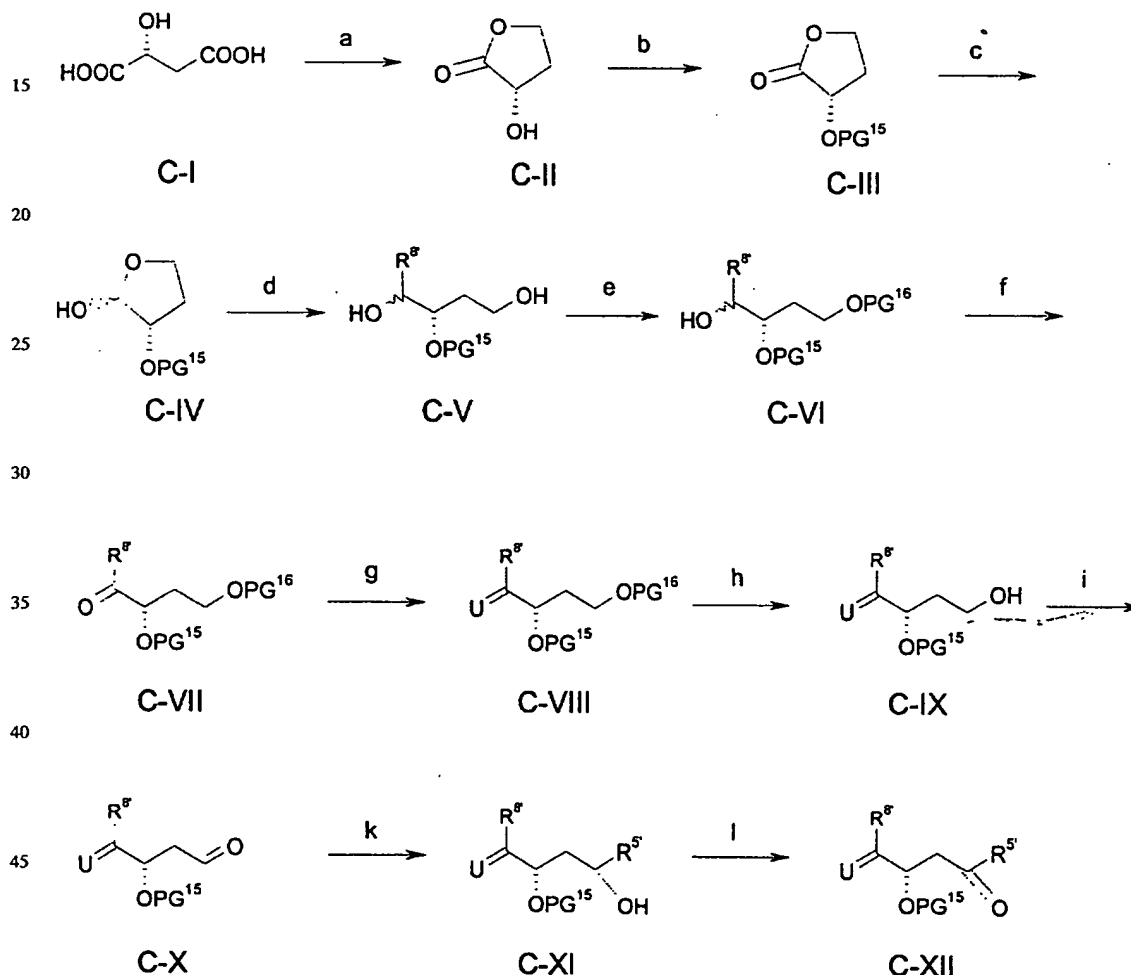
letztenannten Fall die unter Schritt u beschriebene Hilfskomponente $\text{chG}^4\text{-CO}_2\text{H}$ wiedergewonnen werden kann.

Darstellung der Teilfragmente C

5 Teilfragmente der Formel C können aus wohlfeiler, preiswert erhältlicher Äpfelsäure in effizienter Weise mit hoher optischer Reinheit ($> 99.5\%ee$) hergestellt werden.

Die Synthese wird im folgenden Schema 7 am Beispiel der L-(-)-Äpfelsäure (C-I) beschrieben. Ausgehend von D-(+)-Äpfelsäure (ent-C-I) erhält man die entsprechenden enantiomeren Verbindungen (ent-C-II bis ent-C-XI) und ausgehend von racemischer Äpfelsäure (rac-C-I) die entsprechenden racemischen Verbindungen (rac-C-II bis rac-C-XI).

Schema 7



Schritt a (Äpfelsäure C-I \Rightarrow C-II)

L-(-)-Äpfelsäure wird nach einem literaturbekannten Verfahren (Liebigs Ann. Chem. 1993, 1273-1278) in das Hydroxylacton C-II überführt.

Schritt b (C-II \Rightarrow C-III)

Die freie Hydroxygruppe in Verbindung C-II wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG^{15} kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG^8 im Schritt a (A-II \Rightarrow A-III) genannt wurden, in Frage.

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter Einwirkung von Fluorid gespalten werden können, aber unter schwach sauren Reaktionsbedingungen stabil sind, wie z. B. der tert.-Butyldiphenylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, oder Triisopropylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt sind der tert.-Butyldiphenylsilyl- und der tert.-Butyldimethylsilyl-Rest.

Schritt c (C-III \Rightarrow C-IV)

Das Lacton C-III wird zum Lactol C-IV nach den dem Fachmann bekannten Methoden reduziert. Als Reduktionsmittel eignen sich in ihrer Reaktivität modifizierte Aluminiumhydride wie z. B. Diisobutylaluminiumhydrid. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Toluol, vorzugsweise bei niedrigen Temperaturen (-20 bis -100°C). 5

Schritt d (C-IV \Rightarrow C-V)

Die Umsetzung des Lactols C-IV zu Verbindungen der Formel C-V erfolgt mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel M-R^8 worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX steht, worin X ein Halogen repräsentiert und R^8 die oben genannten Bedeutungen aufweist. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod. 10

Schritt e (C-V \Rightarrow C-VI)

Die primäre Hydroxylgruppe in Verbindung C-V wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden selektiv gegenüber der sekundären Hydroxylgruppe geschützt. 15

Als Schutzgruppe PG^{16} kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG^8 im Schritt a (A-II \Rightarrow A-III) genannt wurden, in Frage.

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter schwach sauren Reaktionsbedingungen gespalten werden können, wie z. B. der Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-Rest. 20

Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-Rest.

Schritt f (C-VI \Rightarrow C-VII)

Die Oxidation des sekundären Alkohols in C-VI zum Keton C-VII erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z. B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z. B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z. B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern. 25 30

Schritt g (C-VII \Rightarrow C-VIII)

Für Verbindungen in denen U gleich $\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$ ist, wird diese Gruppierung nach den dem Fachmann bekannten Verfahren etabliert. Hierzu eignen sich Methoden wie z. B. die Wittig- oder Wittig/Horner-Reaktion, die Addition einer metallorganischen Verbindung $\text{MCHR}^{11}\text{R}^{12}$ unter Abspaltung von Wasser. Bevorzugt ist die Wittig- und Wittig/Horner-Reaktion unter Verwendung von Phosphoniumhalogeniden des Typs $\text{CR}^{11}\text{R}^{12}\text{P}(\text{Ph})_3^+\text{Hal}^-$ oder Phosphonaten des Typs $\text{CR}^{11}\text{R}^{12}\text{P}(\text{O})(\text{OAlkyl})_2$ mit Ph gleich Phenyl, R^{11} , R^{12} und Halogen in den bereits genannten Bedeutungen mit starken Basen wie z. B. n-Butyllithium, Kalium-tert.-butanolat, Natriumethanolat, Natriumhexamethyldisilazan; als Base bevorzugt ist n-Butyllithium. 35 40

Für Verbindungen, in denen U zwei Alkoxygruppen OR^9 oder eine $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -Alkylen- α,ω -dioxygruppe darstellt, wird das Keton nach den dem Fachmann bekannten Methoden beispielsweise unter Verwendung eines Alkohols HOR^9 oder eines $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -Alkylen- α,ω -diols unter Säurekatalyse ketalisiert. 45

Schritt h (C-VIII \Rightarrow C-IX)

Die unter e eingeführte Schutzgruppe PG^{16} wird nun nach den dem Fachmann bekannten Verfahren selektiv in Gegenwart von PG^{15} gespalten. Handelt es sich um eine sauer abspaltbare Schutzgruppe so erfolgt die Spaltung bevorzugt unter schwach sauren Bedingungen, wie z. B. durch Umsetzung mit verdünnten organischen Säuren in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist Essigsäure. 50

Schritt i (C-IX \Rightarrow C-X)

Die Oxidation des primären Alkohols in C-IX zum Aldehyd der allgemeinen Formel C-X erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z. B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z. B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z. B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat. 55 60

Schritt k (C-X \Rightarrow C-XI)

Die Umsetzung der Aldehyde C-X zu Alkoholen der allgemeinen Formel C-XI erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel M-R^5 , worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und der Rest R^5 die oben genannte Bedeutung aufweist. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt 65

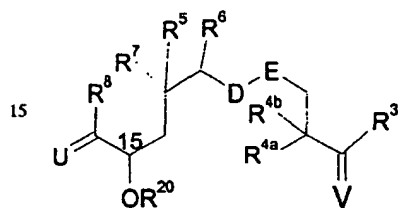
Chlor, Brom und Iod.

Schritt I (C-XI \Rightarrow C-XII)

- 5 Die Oxidation des Alkohols C-XI zum Keton der allgemeinen Formel C-XII erfolgt nach den unter k) genannten Verfahren oder durch Jones-Oxidation. Bevorzugt ist die Oxidation nach Jones.

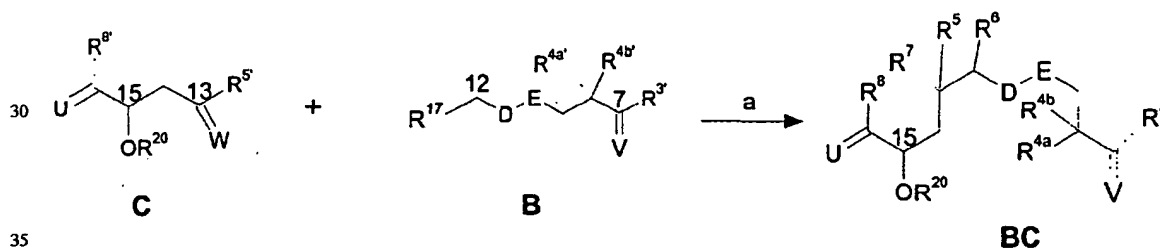
Darstellung der Teilfragmente ABC und deren Zyklisierung zu I

10 Teilfragmente der allgemeinen Formel AB

20 **BC,**

worin $R^3, R^{4a}, R^{4b}, R^5, R^6, R^7, R^{20}, D, E, U$ und V die bereits genannten Bedeutungen haben, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten B und C nach dem in Schema 8 gezeigten Verfahren erhalten.

25 Schema 8

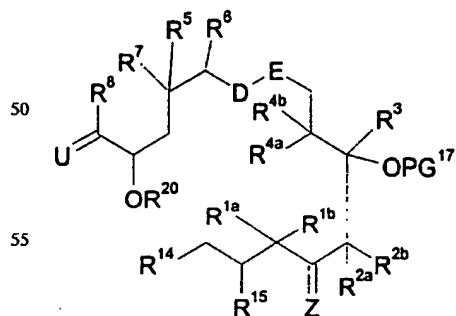


35

Schritt a (B + C \Rightarrow BC)

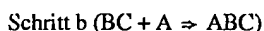
- 40 Die Verbindung B, in der R^{17} die Bedeutung eines Wittigsalzes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird durch eine geeignete Base wie z.B. n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Kalium-tert.butanolat, Natrium- oder Lithium-hexamethyldisilazid deprotoniert und mit einer Verbindung C, worin W die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat, umgesetzt.

45 Teilfragmente der allgemeinen Formel ABC

60 **ABC,**

worin $R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^3, R^{4a}, R^{4b}, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{14}, R^{15}, D, E, U$ und Z die bereits genannten Bedeutungen haben, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten AB und C nach dem in Schema 9 gezeigten Verfahren erhalten.

65



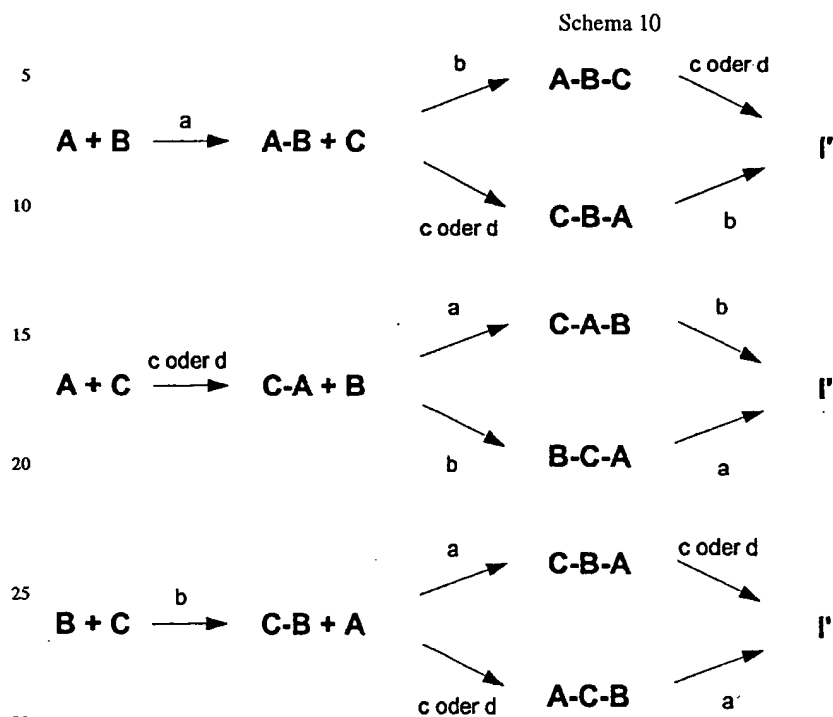
Schritt c ($ABC \Rightarrow D$)

Schritt d ($ABC \Rightarrow D$)

Die flexible Funktionalisierung der beschriebenen Bausteine A, B und C gewährleistet auch eine von dem oben beschriebenen Verfahren abweichende Verknüpfungsreihenfolge, die zu den Bausteinen ABC führt. Diese Verfahren sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

21

Nach diesen Verfahren lassen sich die Bausteine A, B und C, wie in Schema 10 angegeben, verknüpfen:



Freie Hydroxylgruppen in I, A, B, C, AB, ABC können durch Veretherung oder Veresterung, freie Carbonylgruppen durch Ketalisierung, Enoletherbildung oder Reduktion weiter funktionell abgewandelt sein.

Die Erfindung betrifft auch diese Verfahren zur Herstellung der Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel.

Biologische Wirkungen und Anwendungsbereiche der neuen Derivate

Die neuen Verbindungen der Formel I sind wertvolle Pharmaka. Sie interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren und sind somit in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen. Dies betrifft vor allem schnell wachsende, neoplastische Zellen, deren Wachstum durch interzelluläre Regelmechanismen weitgehend unbeeinflusst ist. Wirkstoffe dieser Art sind prinzipiell geeignet zur Behandlung maligner Tumoren. Als Anwendungsbereich seien beispielweise genannt die Therapie von Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinomen, dem malignen Melanom, der akuten lymphozytären und myelocytären Leukämie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich aufgrund ihrer Eigenschaften prinzipiell zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen wie beispielsweise der Psoriasis oder der Arthritis. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich prinzipiell in die hierfür verwendeten polymeren Materialien auf- bzw. einbringen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumorthherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.

Als Beispiele seien genannt die Kombination mit

- ⇒ Platinkomplexen wie z. B. Cisplatin, Carboplatin,
- ⇒ interkalierenden Substanzen z. B. aus der Klasse der Anthracycline wie z. B. Doxorubicin oder aus der Klasse der Antrapyrazole wie z. B. C1-941,
- ⇒ mit Tubulin interagierenden Substanzen z. B. aus der Klasse der Vinka-Alkaloide wie z. B. Vincristin, Vinblastin oder aus der Klasse der Taxane wie z. B. Taxol, Taxotere oder aus der Klasse der Makrolide wie z. B. Rhizoxin oder andere Verbindungen wie z. B. Colchicin, Combretastatin A-4,
- ⇒ DNA Topoisomeraseinhibitoren wie z. B. Camptothecin, Etoposid, Topotecan, Teniposid,
- ⇒ Folat- oder Pyrimidin-Antimetaboliten wie z. B. Lometrexol, Gemcitabin,
- ⇒ DNA alkylierenden Verbindungen wie z. B. Adozelesin, Dystamycin A,
- ⇒ Inhibitoren von Wachstumsfaktoren (z. B. von PDGF, EGF, TGF β , EGF) wie z. B. Somatostatin, Suramin, Bombesin-Antagonisten,
- ⇒ Inhibitoren der Protein Tyrosin Kinase oder der Protein Kinasen A oder C wie z. B. Erbstatin, Genistein, Staurosporin, Ilmofosin, 8-Cl-cAMP,
- ⇒ Antihormonen aus der Klasse der Antigestagene wie z. B. Mifepriston, Onapriston oder aus der Klasse der Antiöstrogene wie z. B. Tamoxifen oder aus der Klasse der Antiandrogene wie z. B. Cyproteronacetat,
- ⇒ Metastasen inhibierenden Verbindungen z. B. aus der Klasse der Eicosanoide wie z. B. PGE₂, PGE₁, 6-Oxo-PGE₁ sowie deren stabiler Derivate (z. B. Iloprost, Cicaprost, Misoprostol).
- ⇒ Inhibitoren onkogener RAS-Proteine, welche die mitotische Signaltransduktion beeinflussen wie beispielsweise

Inhibitoren der Farnesyl-Protein-Transferase,

⇒ natürlichen oder künstlich erzeugten Antikörpern, die gegen Faktoren bzw. deren Rezeptoren, die das Tumorstadium fördern, gerichtet sind wie beispielsweise der erbB2-Antikörper,

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel auf Basis der pharmazeutisch verträglichen, d. h. in den verwendeten Dosen nicht toxischen Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls zusammen mit den üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach an sich bekannten Methoden der Galenik zu pharmazeutischen Präparaten für die enterale, percutane, parenterale oder lokale Applikation verarbeitet werden. Sie können in Form von Tabletten, Dragees, Gelkapseln, Granulaten, Suppositorien, Implantaten, injizierbaren sterilen wäßrigen oder öligen Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, Salben, Cremes und Gelen verabreicht werden.

Der oder die Wirkstoffe können dabei mit in der Galenik üblichen Hilfsstoffen wie z. B. Gummiarabikum, Talk, Stärke, Mannit, Methylcellulose, Laktose, Tensiden wie Tweens oder Myrj, Magnesiumstearat, wäßrigen oder nicht wäßrigen Trägern, Paraffinderivaten, Netz-, Dispergier-, Emulgier-, Konservierungsmitteln und Aromastoffen zur Geschmackskorrektur (z. B. etherischen Ölen) gemischt werden.

Die Erfindung betrifft somit auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff zumindest eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten. Eine Dosiseinheit enthält etwa 0,1–100 mg Wirkstoff(e). Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt beim Menschen bei etwa 0,1–1000 mg pro Tag.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung, ohne sie darauf einschränken zu wollen:

Beispiel 1

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 1a

(3S)-1-Oxa-2-Oxo-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-4,4-dimethyl-cyclopentan

Die Lösung von 74,1 g (569 mmol) D-(–)-Pantolacton in 1 l wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 102 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran, 2 g p-Toluolsulfonsäure-Pyridiniumsalz und nährt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an ca. 5 kg feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 119,6 g (558 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,13 (3H), 1,22 (3H), 1,46–1,91 (6H), 3,50–3,61 (1H), 3,86 (1H), 3,92 (1H), 4,01 (1H), 4,16 (1H), 5,16 (1H) ppm.

Beispiel 1b

(2RS,3S)-1-Oxa-2-hydroxy-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-4,4-dimethylcyclopentan

Die Lösung von 117,5 g (548 mmol) der nach Beispiel 1a dargestellten Verbindung in 2,4 l wasserfreiem Toluol kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf –70°C, versetzt innerhalb 1 Stunde mit 540 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und rührt noch 3 Stunden bei –70°C. Man läßt auf –20°C erwärmen, versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, Wasser und trennt die ausgefallenen Aluminiumsalze durch Filtration über Celite ab. Das Filtrat wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Isoliert werden nach Filtration und Lösungsmittelabzug 111,4 g (515 mmol, 94%) der Titelverbindung als farbloses Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

IR (CHCl₃): 3480, 3013, 2950, 2874, 1262, 1133, 1074, 1026 und 808 cm^{–1}.

Beispiel 1c

(3S)-2,2-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(R)-yloxy)-pent-4-en-1-ol und (3S)-2,2-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(S)-yloxy)-pentan-1-ol

Die Aufschlammung von 295 g Methyl-triphenylphosphoniumbromid in 2,5 l wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei –60°C mit 313 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan, läßt auf 23°C erwärmen, eine Stunde nachrühren und kühlt auf 0°C. Man versetzt mit der Lösung von 66,2 g (306 mmol) der nach Beispiel 1b dargestellten Verbindung in 250 ml Tetrahydrofuran, läßt auf 23°C erwärmen und 18 Stunden rühren. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an ca. 5 l feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 36,5 g (170 mmol, 56%) des unpolaren, 14,4 g (67,3 mmol, 22%) des polaren THP-Isomeren der Titelverbindung, sowie 7,2 g (33,3 mmol; 11%) des Ausgangsmaterials jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃), unpolares Isomer: δ = 0,78 (3H), 0,92 (3H), 1,41–1,58 (4H), 1,63–1,87 (2H), 3,18 (1H), 3,41 (1H), 3,48 (1H), 3,68 (1H), 3,94 (1H), 4,00 (1H), 4,43 (1H), 5,19 (1H), 5,27 (1H), 5,75 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃), polares Isomer: δ = 0,83 (3H), 0,93 (3H), 1,42–1,87 (6H), 2,76 (1H), 3,30 (1H), 3,45 (1H), 3,58 (1H), 3,83 (1H), 3,89 (1H), 4,65 (1H), 5,12–5,27 (2H), 5,92 (1H) ppm.

Beispiel 1d

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-pentan-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pent-4-en

- Die Lösung von 59,3 g (277 mmol) des nach Beispiel 1c dargestellten THP-Isomeren-Gemisches in 1000 ml wasserfreiem Dimethylformamid versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 28 g Imidazol, 85 ml tert.-Butyldiphenylchlorosilan und rührt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 106,7 g (236 mmol, 85%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,89 (3H), 0,99 (3H), 1,08 (9H), 1,34–1,82 (6H), 3,40 (1H), 3,51 (2H), 3,76 (1H), 4,02 (1H), 4,67 (1H), 5,18 (1H), 5,23 (1H), 5,68 (1H), 7,30–7,48 (6H), 7,60–7,73 (4H) ppm.

Beispiel 1e

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pentan-5-ol

- Die Lösung von 3,09 g (6,83 mmol) der nach Beispiel 1d dargestellten Verbindung in 82 ml Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 23°C mit 13,1 ml einer 1 molaren Lösung von Boran in Tetrahydrofuran und läßt 1 Stunde reagieren. Anschließend versetzt man unter Eiskühlung mit 16,4 ml einer 5%igen Natronlauge sowie 8,2 ml einer 30%igen Wasserstoffperoxidlösung und rührt weitere 30 Minuten. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser, gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,78 g (3,78 mmol, 55%) der Titelverbindung als chromatographisch trennbares Gemisch der beiden THP-Epimeren sowie 0,44 g (1,14 mmol, 17%) der Titelverbindung aus Beispiel 6 jeweils als farbloses Öl.
- ¹H-NMR (CDCl₃), unpolares THP-Isomer: δ = 0,80 (3H), 0,88 (3H), 1,10 (9H), 1,18–1,80 (9H), 3,27 (1H), 3,39 (1H), 3,48 (1H), 3,64 (1H), 3,83 (1H), 3,90–4,08 (2H), 4,49 (1H), 7,31–7,50 (6H), 7,58–7,73 (4H) ppm.
- ¹H-NMR (CDCl₃), polares THP-Isomer: δ = 0,89 (3H), 0,98 (3H), 1,08 (9H), 1,36–1,60 (4H), 1,62–1,79 (3H), 1,88 (1H), 2,03 (1H), 3,37 (1H), 3,50 (1H), 3,57 (1H), 3,62–3,83 (4H), 4,70 (1H), 7,30–7,48 (6H), 7,61–7,73 (4H) ppm.

Beispiel 1f

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-3-hydroxy-pent-4-en

- Die Lösung von 106,7 g (236 mmol) der nach Beispiel 1d dargestellten Verbindung in 1,5 l wasserfreiem Ethanol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 5,9 g Pyridinium-p-Toluolsulfonat und erhitzt 6 Stunden auf 50°C. Nach Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 82,6 g (224 mmol, 95%) der Titelverbindung als farbloses Öl, in dem noch zusätzlich ca. 5 g Ethoxytetrahydropyran enthalten sind.
- ¹H-NMR (CDCl₃) einer analytischen Probe: δ = 0,89 (6H), 1,08 (9H), 3,45 (1H), 3,49 (1H), 3,58 (1H), 4,09 (1H), 5,21 (1H), 5,33 (1H), 5,93 (1H), 7,34–7,51 (6H), 7,63–7,73 (4H) ppm.

Beispiel 1g

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-pentan-3,5-diol

- Die Lösung von 570 mg (1,55 mmol) der nach Beispiel 1f dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1e um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 410 mg (1,06 mmol, 68%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,82 (3H), 0,93 (3H), 1,08 (9H), 1,56–1,79 (2H), 3,11 (1H), 3,50 (2H), 3,78–3,92 (3H), 4,02 (1H), 7,34–7,51 (6H), 7,61–7,71 (4H) ppm.

Beispiel 1h

4(S)-[2-Methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

- Die Lösung von 100 mg (0,212 mmol) der nach Beispiel 1e dargestellten Verbindungen in 2,6 ml wasserfreiem Aceton versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 78,9 mg Kupfer(II)sulfat, einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und rührt 16 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Diethylether, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 24 mg (56 µmol, 27%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,83 (3H), 0,89 (3H), 1,07 (9H), 1,30 (1H), 1,36 (3H), 1,44 (3H), 1,71 (1H), 3,24 (1H), 3,62 (1H), 3,86 (1H), 3,91–4,03 (2H), 7,31–7,48 (6H), 7,61–7,74 (4H) ppm.

Variante II

320 mg (0,88 mmol) der nach Beispiel 1g dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1h; Variante I um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 234 mg (0,548 mmol, 62%) der Titelverbindung.

5

Variante III

Die Lösung von 5,60 g (14,5 mmol) der nach Beispiel 1g dargestellten Verbindung in 250 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 10 ml 2,2-Dimethoxypropan, 145 mg Campher-10-sulfonsäure und rührt 6 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit Triethylamin, verdünnt mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 5,52 g (12,9 mmol, 89%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

10

Beispiel 1i

15

(4S)-4-(2-Methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 5,6 g (13,1 mmol) der nach Beispiel 1h dargestellten Verbindung in 75 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 39 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und erwärmt 16 Stunden auf 50°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 2,43 g (12,9 mmol, 99%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

20

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,87 (3H), 0,90 (3H), 1,35 (1H), 1,37 (3H), 1,43 (3H), 1,77 (1H), 2,93 (1H), 3,36 (1H), 3,53 (1H), 3,79 (1H), 3,87 (1H), 3,96 (1H) ppm.

25

Beispiel 1k

30

(4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 0,13 ml Oxalylchlorid in 5,7 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt mit 0,21 ml Dimethylsulfoxid, der Lösung von 200 mg (1,06 mmol) der nach Beispiel 1i dargestellten Verbindung in 5,7 ml wasserfreiem Dichlormethan und rührt 0,5 Stunden. Anschließend versetzt man mit 0,65 ml Triethylamin, läßt 1 Stunde bei -30°C reagieren und versetzt mit n-Hexan und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige noch mehrfach mit n-Hexan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand setzt man ohne Reinigung weiter um.

35

40

Beispiel 1l

(4S)-4-((3R)-2-Methyl-3-hydroxy-pent-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 900 mg (4,83 mmol) der nach Beispiel 1k dargestellten Verbindung in 14 ml wasserfreiem Diethylether versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 0°C mit 2,42 ml einer 2,4 molaren Lösung von Ethylmagnesiumbromid in Diethylether, läßt auf 23°C erwärmen und 16 Stunden rühren. Man versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 863 mg (3,99 mmol, 83%) der chromatographisch trennbaren 3R- und 3S-Epimeren der Titelverbindung sowie 77 mg der in Beispiel 1i beschriebenen Titelverbindung jeweils als farbloses Öl.

45

¹H-NMR (CDCl₃) unpolares Isomer: δ = 0,86 (3H), 0,89 (3H), 1,03 (3H), 1,25-1,37 (2H), 1,37 (3H), 1,46 (3H), 1,49 (1H), 1,84 (1H), 3,35 (1H), 3,55 (1H), 3,81-4,02 (3H) ppm.

50

¹H-NMR (CDCl₃) polares Isomer: δ = 0,72 (3H), 0,91 (3H), 0,99 (3H), 1,25-1,44 (2H), 1,38 (3H), 1,43-1,60 (1H), 1,49 (3H), 1,76 (1H), 3,39 (1H), 3,63 (1H), 3,79-4,03 (3H) ppm.

55

Beispiel 1m

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

60

Die Lösung von 850 mg (3,93 mmol) eines Gemisches der nach Beispiel 1l dargestellten Verbindungen in 63 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man mit Molekularsieb (4A, ca. 80 Kugeln), 690 mg N-Methylmorpholino-N-oxid, 70 mg Tetrapropylammoniumperruthenat und rührt 16 Stunden bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man engt ein und reinigt das erhaltene Rohprodukt durch Chromatographie an ca. 200 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 728 mg (3,39 mmol, 86%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

65

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,00 (3H), 1,07 (3H), 1,11 (3H), 1,31 (3H), 1,32 (3H), 1,41 (3H), 1,62 (1H), 2,52 (2H), 3,86 (1H), 3,97 (1H), 4,05 (1H) ppm.

Beispiel 1n

4-Tert.-butyldimethylsilyloxy-but-2-in-1-ol

- 5 Zu einer Lösung von 100 g 2-Butin-1-ol und 158 g Imidazol in 300 ml Dimethylformamid tropft man bei 0°C unter Stickstoff langsam eine Lösung von 175 g tert.-Butyldimethylsilylchlorid in 100 ml eines 1 : 1 Gemisches von Hexan und Dimethylformamid und rührt 2 Stunden bei 0°C und 16 Stunden bei 22°C. Man verdünnt die Reaktionsmischung mit 2.5 l Ether, wäscht einmal mit Wasser, einmal mit 5%iger Schwefelsäure, einmal mit Wasser, einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung neutral. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0-40% Ether erhält man 74.3 g der Titelverbindung als farbloses Öl.
- 10 IR (Film): 3367, 2929, 2858, 1472, 1362, 1255, 1132, 1083, 1015, 837, 778 cm⁻¹.

Beispiel 1o

- 15 (4R,5S,2'S)-4-Methyl-5-phenyl-3-[1-oxo-2-methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-hex-4-in-1-yl]-2-oxazolidinon

- Zu 21 g einer Lösung des nach Beispiel 1n hergestellten Silylethers in 125 ml Toluol gibt man unter Stickstoff 11.3 ml Lutidin. Anschließend kühlt man auf -40°C und tropft bei dieser Temperatur 17.7 ml Trifluormethansulfonsäureanhydrid zu. Dann verdünnt man mit 100 ml Hexan und rührt 10 Minuten. Diese Lösung wird unter Stickstoff über eine Umkehrfritte zu einer Lösung gegeben, die aus 17.8 g Hexamethyldisilazan in 140 ml Tetrahydrofuran mit 73.5 ml einer 1.6 M Lösung von Butyllithium in Hexan bei -60°C (10 Minuten Nachrührzeit) und 23.3 g (4R,5S)-4-Methyl-5-phenyl-3-propionyl-2-oxazolidinon in 62 ml Tetrahydrofuran (30 Minuten Nachrührzeit) hergestellt wurde. Man läßt 1 Stunde bei -60°C Nachrühren, versetzt dann mit 6 ml Essigsäure in 5 ml Tetrahydrofuran und läßt die Reaktionsmischung auf 22°C erwärmen. Man gibt auf 80 ml Wasser und extrahiert dreimal mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum eingeeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan / 0-20% Ether erhält man 16.0 g der Titelverbindung als farbloses Öl.
- 20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.10 (6H), 0.90 (9H), 0.92 (3H), 1.28 (3H), 2.47 (1H), 2.61 (1H), 3.96 (1H), 4.26 (2H), 4.78 (1H), 5.68 (1H), 7.31 (1H), 7.3-7.5 (3H) ppm.
- 30

Beispiel 1p

(2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-4-hexinsäureethylester

- 35 Zu einer Lösung von 39.3 g des nach Beispiel 1o hergestellten Alkylierungsproduktes in 120 ml Ethanol gibt man unter Stickstoff 9.0 ml Titan(IV)ethylat und erhitzt unter Rückfluß für 4 Stunden. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in 100 ml Essigester gelöst. Man gibt 3 ml Wasser hinzu, rührt für 20 Minuten, saugt vom Niederschlag ab und wäscht gut mit Essigester nach. Das Filtrat wird eingeeengt, mit 200 ml Hexan versetzt und vom Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wird gut mit Hexan gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-20% Ether erhält man 25.4 g der Titelverbindung als farbloses Öl.
- 40 ¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0.10 (3H), 0.90 (9H), 1.2-1.3 (6H), 2.37 (1H), 2.54 (1H), 2.60 (1H), 4.12 (2H), 4.27 (2H) ppm.

- 45 Beispiel 1g

(2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-hexansäureethylester

- Eine Lösung von 10.5 g des nach Beispiel 1p hergestellten Esters in 200 ml Essigester versetzt man mit 1 g 10% Palladium auf Kohle und rührt 3 Stunden bei 22°C in einer Wasserstoffatmosphäre. Anschließend filtriert man vom Katalysator ab, wäscht gut mit Essigester nach und engt das Filtrat im Vakuum ein. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0-10% Ether erhält man 9.95 g der Titelverbindung als farbloses Öl.
- 50 ¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0.01 (6H), 0.84 (9H), 1.07 (3H), 1.18 (3H), 1.2-1.7 (6H), 2.38 (1H), 3.57 (2H), 4.05 (2H) ppm.

- 55 Beispiel 1r

(2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-hexan-1-ol

- Zu einer Lösung aus 9.94 g des nach Beispiel 1q hergestellten Esters in 130 ml Toluol gibt man bei -40°C unter Stickstoff 63 ml einer 1.2 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und rührt 1 Stunde bei dieser Temperatur. Anschließend gibt man vorsichtig 15 ml Isopropanol und nach 10 Minuten 30 ml Wasser hinzu, läßt auf 22°C kommen und rührt bei dieser Temperatur 2 Stunden. Man filtriert vom Niederschlag ab, wäscht gut mit Essigester nach und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-30% Ether erhält man 7.9 g der Titelverbindung als farbloses Öl. [α]_D -8.1° (c = 0.97, CHCl₃).
- 60 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.07 (3H), 0.89 (9H), 0.91 (3H), 1.0-1.7 (7H), 3.48 (2H), 3.52 (2H) ppm.
- 65

DE 198 30 060 A 1

Beispiel 1s

(2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hexan

Zu 6,4 g des nach Beispiel 1r hergestellten Alkohols in 26 ml Methylenchlorid gibt man bei 0°C unter Argon 3,52 ml Dihydropyran gefolgt von 49 mg p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat. Nach 1,5 Stunden Rühren bei 0°C wird mit 10 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Ether verdünnt. Die organische Phase wird zweimal mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum eingeeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-5% Ether erhält man 4,75 g der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,05 (6H), 0,89 (9H), 0,92 (3H), 1,0-1,9 (13H), 3,19 (1H), 3,50 (1H), 3,55-3,65 (3H), 4,87 (1H), 4,57 (1H) ppm.

Beispiel 1t

(5S)-5-Methyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hexan-1-ol

Zu einer Lösung von 4,7 g des nach Beispiel 1s hergestellten THP-Ethers in 170 ml Tetrahydrofuran gibt man unter Stickstoff 13,5 g Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat und rührt 3 Stunden. Anschließend verdünnt man die Reaktionsmischung mit 800 ml Ether und wäscht dreimal mit je 20 ml halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration wird im Vakuum eingeeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-50% Essigester erhält man 2,88 g der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,90/0,92 (3H), 1,1-1,9 (13H), 3,18 (1H), 3,40-3,65 (4H), 3,82 (1H), 4,53 (1H) ppm.

Beispiel 1u

(2S)-6-Iod-2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hexan

Zu einer Lösung von 13,4 g Triphenylphosphin und 3,47 g Imidazol in 200 ml Methylenchlorid gibt man 12,9 g Iod. Anschließend tropft man den nach Beispiel 1t hergestellten Alkohol in 50 ml Methylenchlorid bei 22°C zu und rührt für 30 Minuten. Dann wird im Vakuum eingeeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/5% Ether erhält man 10,2 g der Titelverbindung als schwach gelb gefärbtes Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,94/0,95 (3H), 1,0-1,9 (13H), 3,1-3,3 (3H), 3,4-3,7 (2H), 3,85 (1H), 4,57 (1H) ppm.

Beispiel 1v

(5S)-5-Methyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hex-1-yl-triphenylphosphonium-iodid

Eine Mischung von 10,2 g des vorstehend hergestellten Iodids, 40,9 g Triphenylphosphin und 12,1 g N-Ethyl-diisopropylamin werden bei 80°C für 6 Stunden gerührt. Nach dem Abkühlen wird in 30 ml Methylenchlorid angelöst, mit 500 ml Ether versetzt, 10 Minuten gerührt und anschließend abdekantiert. Dies wird noch weitere viermal wiederholt. Der so erhaltene Rückstand wird in wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst, mit Toluol versetzt und im Vakuum eingeeengt. Man erhält 17,1 g der Titelverbindung als festen Schaum.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,85/0,86 (3H), 1,10 (1H), 1,7-1,9 (13H), 3,13 (1H), 3,40-3,55 (2H), 3,64 (1H), 3,79 (1H), 4,49 (1H), 7,6-7,9 (15H) ppm.

Beispiel 1w

(S)-Dihydro-3-hydroxy-2(3H)-furanon

10 g L-(-)-Äpfelsäure werden in 45 ml Trifluoressigsäureanhydrid 2 Stunden bei 25°C gerührt. Danach engt man im Vakuum ein, addiert zu dem Rückstand 7 ml Methanol und läßt 12 Stunden nachrühren. Anschließend wird im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Man kühlt auf 0°C und addiert 150 ml Boran-Tetrahydrofuran-Komplex und läßt 2,5 Stunden bei 0°C nachrühren. Danach werden 150 ml Methanol addiert. Man läßt eine Stunde bei Raumtemperatur nachrühren und engt dann im Vakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt wird in 80 ml Toluol gelöst. Man addiert 5 g Dowex® (aktiviert, sauer) und kocht eine Stunde unter Rückfluß. Anschließend wird das Dowex® abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt (7,61 g) wird ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt.

Beispiel 1x

(S)-Dihydro-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-2(3H)-furanon

Zu einer Lösung von 7,61 g der unter Beispiel 1w beschriebenen Substanz und 10 g Imidazol in 100 ml N,N-Dimethylformamid werden 24 ml tert.-Butyldiphenylsilylchlorid addiert. Man läßt zwei Stunden bei 25°C nachrühren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf eiskalte gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 13,4 g der Titelverbindung erhalten.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,72 (2H), 7,70 (2H), 7,40-7,50 (6H), 4,30-4,42 (2H), 4,01 (1H), 2,10-2,30 (2H), 1,11 (9H) ppm.

Beispiel 1y

(2RS,3S)-34-[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyloxy]tetrahydro-2-furanol

- 5 Zu einer Lösung von 13,4 g der unter Beispiel 1x beschriebenen Substanz in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran werden 80 ml einer 1 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan bei -78°C addiert. Man rührt 45 Minuten bei -78°C nach und quencht dann mit Wasser. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Man erhält 13,46 g der Titelverbindung, welche ohne Reinigung in die Folgestufe eingesetzt wird.

10

Beispiel 1z

(2RS,3S)-3-[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-1,4-pentandiol

- 15 Zu 20 ml einer 3 molaren Lösung von Methylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung von 13,46 g der unter Beispiel 1y beschriebenen Substanz in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran getropft. Man läßt eine Stunde bei 0°C nachrühren und gießt dann auf gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 11,42 g der Titelverbindung erhalten.

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,65\text{--}7,75$ (4H), $7,40\text{--}7,55$ (6H), 5,20 (1H), 4,30 (2H), 3,70 (1H), 1,80 (2H), 1,05 (9H) ppm.

Beispiel 1aa

- 25 (2RS,3S)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy]-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-2-pentanol

Zu einer Lösung von 11,42 g der unter Beispiel 1z beschriebenen Substanz und 3,25 g 1H-Imidazol in 120 ml N,N-Dimethylformamid werden 4,9 g tert-Butyldimethylsilylchlorid addiert. Man läßt 2 Stunden bei 25°C nachrühren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf eiskalte gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 10,64 g der Titelverbindung erhalten.

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,60\text{--}7,70$ (4H), $7,30\text{--}7,45$ (6H), $3,70\text{--}3,80$ (2H), 3,40 (1H), 3,00 (1H), 1,80 (1H), 1,60 (1H), 1,05–1,12 (12H), 0,82 (9H), 0,02 (6H) ppm.

35

Beispiel 1ab

(3S)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy]-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-2-pentanon

- 40 Zu 7,37 ml Oxalylchlorid in 80 ml Dichlormethan werden bei -78°C 13 ml Dimethylsulfoxid addiert. Man läßt 3 Minuten nachrühren und addiert dann 10,46 g der unter Beispiel 1aa beschriebenen Substanz in 100 ml Dichlormethan. Nach weiteren 15 Minuten Nachrührzeit werden 52 ml Triethylamin hinzuge tropft. Anschließend läßt man auf 0°C erwärmen. Danach wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 9,3 g der Titelverbindung erhalten.

45

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,60\text{--}7,70$ (4H), $7,32\text{--}7,50$ (6H), 4,25 (1H), 3,72 (1H), 3,58 (1H), 2,05 (3H), 1,90 (1H), 1,75 (1H), 1,13 (9H), 0,89 (9H), 0,01 (6H) ppm.

50

Beispiel 1ac

(E,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy]-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en

- 55 Die Lösung von 6,82 g Diethyl(2-methylthiazol-4-yl)methanphosphonat in 300 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -5°C , versetzt mit 16,2 ml einer 1,6 molaren Lösung von n-Buthyllithium in n-Hexan, läßt auf 23°C erwärmen und 2 Stunden rühren. Anschließend kühlt man auf -78°C , tropft die Lösung von 6,44 g (13,68 mmol) der nach Beispiel 1ab dargestellten Verbindung in 150 ml Tetrahydrofuran zu, läßt auf 23°C erwärmen und 16 Stunden rühren. Man gießt in gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 6,46 g (11,4 mmol, 83%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

60

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -0,04$ (6H), 0,83 (9H), 1,10 (9H), 1,79 (1H), 1,90 (1H), 1,97 (3H), 2,51 (3H), 3,51 (2H), 4,38 (1H), 6,22 (1H), 6,74 (1H), $7,23\text{--}7,47$ (6H), 7,63 (2H) $7;70$ (2H) ppm.

65

Beispiel 1ad

(E,3S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-ol

Die Lösung von 4,79 g (8,46 mmol) der nach Beispiel 1ac dargestellten Verbindung in 48 ml Tetrahydrofuran versetzt man mit 48 ml eines 65 : 35 : 10-Gemisches aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran und rührt 2,5 Tage bei 23°C. Man gießt in gesättigte Natriumcarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 3,42 g (7,57 mmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,10 (9H), 1,53 (1H), 1,81 (2H), 1,96 (3H), 2,71 (3H), 3,59 (2H), 4,41 (1H), 6,38 (1H), 6,78 (1H), 7,26–7,49 (6H), 7,65 (2H), 7,72 (2H) ppm.

Beispiel 1ae

(E,3S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-enal

Zu 1.55 ml Oxalylchlorid in 14,4 ml Methylenchlorid werden bei –70°C 2.73 ml Dimethylsulfoxid in 11.5 ml Methylenchlorid zugetropft. Man läßt 10 Minuten nachrühren und gibt dann 6.0 g des unter Beispiel 1ad beschriebenen Alkohols in 11.5 ml Methylenchlorid. Nach weiteren 2 Stunden Nachrührzeit werden 5.55 ml Triethylamin hinzugegeben. Anschließend läßt man innerhalb einer Stunde auf –40°C erwärmen und gibt dann das Reaktionsgemisch auf 30 ml Wasser. Man extrahiert zweimal mit Methylenchlorid, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Das so erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.09 (9H), 2.01 (3H), 2.51 (1H), 2.66 (1H), 2.72 (3H), 4.69 (1H), 6.43 (1H), 6.81 (1H), 7.3–7.8 (10H), 9.63 (1H) ppm.

Beispiel 1af

(E,4S,2RS)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-5-methyl-6-(2-methylthiazol-4-yl)-hex-5-en-2-ol

Zu einer Lösung von 5.9 g des vorstehend hergestellten Aldehyds in 83 ml Tetrahydrofuran tropft man bei –10°C unter Stickstoff 6.94 ml einer 3 molaren Methylmagnesiumchlorid-Lösung in Tetrahydrofuran. Nach 30 minütigem Rühren bei –10°C wird die Reaktionsmischung auf gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung gegeben und dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0–80% Essigester erhält man 5.3 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.00–1.15 (12H), 1.55–1.90 (2H), 1.90/2.04 (3H), 2.69/2.72 (3H), 3.90 (1H), 4.40/4.48 (1H), 6.23/6.51 (1H), 6.69/6.80 (1H), 7.20–7.50 (6H), 7.60–7.80 (4H) ppm.

Beispiel 1ag

(E,4S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-5-methyl-6-(2-methylthiazol-4-yl)-hex-5-en-2-on

Zu einer Lösung von 5.25 g des vorstehend beschriebenen Alkohols in 113 ml Aceton tropft man bei –40°C 22.5 ml Jones-Reagenz und rührt kräftig. Man läßt das Reaktionsgemisch innerhalb einer Stunde auf –10°C erwärmen, versetzt mit 0.5 ml Isopropanol und rührt nochmals 15 Minuten. Nun wird mit Ether verdünnt, viermal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–60% Essigester erhält man 4.01 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.07 (9H), 1.94 (3H), 2.00 (3H), 2.59 (1H), 2.70 (3H), 2.74 (1H), 4.73 (1H), 6.29 (1H), 6.75 (1H), 7.25–7.50 (6H), 7.60–7.75 (4H) ppm.

Beispiel 1ah

(1E,5E/Z,3S,10S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2,5,10-trimethyl-1-(2-methylthiazol-4-yl)-11-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-undec-1,5-dien

Zu einer Lösung von 7.24 g des in Beispiel 1v beschriebenen Phosphoniumsalzes in 80 ml Tetrahydrofuran gibt man bei 0°C unter Argon 11.5 ml einer 1 molaren Lösung von Natriumbis(trimethylsilylamid) in Tetrahydrofuran und rührt anschließend 30 Minuten bei 22°C. Dann wird bei –40°C 2.61 g des in Beispiel 1ag hergestellten Ketons in 8 ml Tetrahydrofuran zugegeben und 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung gibt man auf gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung und extrahiert viermal mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde mit denen aus zwei weiteren Ansätzen, in denen insgesamt 3.57 g des Ketons aus Beispiel 1ag umgesetzt wurden, durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0–70% Ether erhält man 3.7 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.80–0.92 (3H), 0.92–1.95 (13H), 1.07 (9H), 1.30/1.44 (3H), 1.98/1.99 (3H), 2.15–2.40 (2H), 2.70 (3H), 3.08/3.18 (1H), 3.47–3.62 (2H), 3.85 (1H), 4.27 (1H), 4.55 (1H), 5.05 (1H), 6.19 (1H), 6.78 (1H), 7.24–7.48 (6H), 7.57–7.78 (4H) ppm.

DE 198 30 060 A 1

Beispiel 1ai

(6E/Z,10E,2S,9S)-9-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2,7,10-trimethyl-11-(2-methylthiazol-4-yl)-undec-6,10-dien-1-ol

5

Zu einer Lösung von 4.0 g der in Beispiel 1ah hergestellten Verbindung in 21 ml Ethanol gibt man 156 mg Pyridinium-p-toluolsulfonat und rührt unter Argon 24 Stunden bei 50°C. Anschließend wird im Vakuum eingeeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0–60% Essigester erhält man 2.59 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.82/0.85 (3H), 0.91 (2H), 1.08 (9H), 1.05–1.90 (5H), 1.38/1.45 (3H), 2.00 (3H), 2.20–2.40 (2H), 2.70 (3H), 3.30–3.48 (2H), 4.26 (1H), 4.98/5.05 (1H), 6.15/6.18 (1H), 6.79 (1H), 7.20–7.50 (6H), 7.60–7.76 (4H) ppm.

Beispiel 1ak

15 (6E/Z,10E,2S,9S)-9-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2,7,10-trimethyl-11-(2-methylthiazol-4-yl)-undec-6,10-dienal

Zu 0.416 ml Oxalylchlorid in 3.5 ml Methylenchlorid werden bei –70°C 0.729 ml Dimethylsulfoxid in 3.0 ml Methylenchlorid zutropft. Man läßt 10 Minuten nachrühren und gibt dann 2.0 g des vorstehend hergestellten Alkohols in 20 3.0 ml Methylenchlorid zu. Nach weiteren 2 Stunden Nachrührzeit werden 1.49 ml Triethylamin hinzutropft. Anschließend läßt man innerhalb einer Stunde auf 40°C erwärmen und gibt dann das Reaktionsgemisch auf 15 ml Wasser. Man extrahiert zweimal mit Methylenchlorid, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Das so erhaltene Rohprodukt (1.96 g) wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.97/1.01 (3H), 1.07 (9H), 1.0–2.1 (6H), 1.45/1.55 (3H), 2.00/2.01 (3H), 2.10–2.48 (3H), 2.69 (3H), 4.25/4.27 (1H), 5.01/5.03 (1H), 6.16/6.17 (1H), 6.79 (1H), 7.25–7.50 (6H), 7.58–7.77 (4H), 9.49/9.54 (1H) ppm.

Beispiel 1al

30 (4S(4R,5S,6S,11E/Z,13S,14E))-4-(13-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-15-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxo-5-hydroxy-2,4,6,11,14-pentamethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und
(4S(4R,5R,6S,11E/Z,13S,14E))-4-(13-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-15-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxo-5-hydroxy-2,4,6,11,14-pentamethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)

35 Zu einer Lösung von 0.62 ml Diisopropylamin in 3 ml Tetrahydrofuran gibt man bei –30°C unter Argon 1.92 ml einer 2.4 molaren Lösung von Butyllithium in Hexan zu. Nach 15 minütigem Rühren wird auf –70°C abgekühlt und eine Lösung von 857 mg der nach Beispiel 1l hergestellten Verbindung in 3 ml Tetrahydrofuran zutropft. Nach einer Stunde Rühren werden 500 mg des in Beispiel 1ak hergestellten Aldehyds in 3 ml Tetrahydrofuran zutropft. Nach 1.5 Stunden Rühren bei dieser Temperatur wird die Reaktionsmischung auf gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung gegeben und mehrfach mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0–50% Ether erhält man 1.62 g der Titelverbindung (A) als farbloses Öl, sowie 0.12 g der diastereomeren Verbindung B als schwach gelbgefärbtes Öl.

45 ¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0.75/0.79 (3H), 1.00/1.01 (3H), 1.05 (9H), 1.09/1.10 (3H), 1.20 (3H), 1.30/1.43 (3H), 1.35 (3H), 1.43 (3H), 0.80–1.95 (10H), 1.96/1.99 (3H), 2.03–2.40 (2H), 2.70 (3H), 3.18–3.40 (2H), 3.80–4.09 (3H), 4.27 (1H), 5.06 (1H), 6.18 (1H), 6.79 (1H), 7.22–7.48 (6H), 7.58–7.77 (4H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0.80–2.80 (18H), 1.02 (3H), 1.08 (12H), 1.28 (3H), 1.33 (3H), 1.41/1.42 (3H), 1.97/1.98 (3H), 2.71 (3H), 3.13–3.57 (2H), 3.75–4.15 (3H), 4.26 (1H), 5.03 (1H), 6.18 (1H), 6.78 (1H), 7.22–7.50 (6H), 7.53–7.70 (4H) ppm.

50

Beispiel 1am

(4S(4R,5S,6S,11E/Z,13S,14E))-4-(13-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-15-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,4,6,11,14-pentamethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

55

Zu einer Lösung der vorstehend hergestellten Titelverbindung A in 30 ml Methylenchlorid gibt man 200 mg p-Toluolsulfonsäure-monohydrat und 3.03 ml Dihydropyran und rührt 3 Tage bei 22°C. Dann wird die Reaktionsmischung auf gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im 60 Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0–40% Essigester erhält man 1.53 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.8–2.55 (37H), 1.06 (9H), 1.96/1.98 (3H), 2.69 (3H), 3.10–4.15 (8H), 4.26 (1H), 4.40–4.63 (1H), 5.05 (1H), 6.17 (1H), 6.78 (1H), 7.21–7.48 (6H), 7.55–7.74 (4H) ppm.

65

Beispiel 1an

(4S(4R,5S,6S,11E/Z,13S,14E))-4-(13-Hydroxy-15-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,4,6,11,14-pentamethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

5

Zu einer Lösung der vorstehend hergestellten Verbindung in 50 ml Tetrahydrofuran gibt man 5.34 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und rührt zunächst 12 Stunden bei 22°C und anschließend 4 Stunden bei 50°C. Dann wird die Reaktionsmischung auf gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung gegossen und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0–80% Essigester erhält man 851 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

10

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,80–2,60 (39H), 2,07 (3H), 2,73 (3H), 3,28 (1H), 3,45 (1H), 3,60–4,33 (6H), 4,43–4,61 (1H), 5,25–5,43 (1H), 6,60 (1H), 6,95 (1H) ppm.

Beispiel 1ao

15

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-17-(2-Methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,6,8,13,16-hexamethyl-heptadeca-12,16-dien-1,3,7,15-tetraol

Zu einer Lösung von 725 mg des vorstehend hergestellten Alkohols in 33 ml Ethanol gibt man 445 mg p-Toluolsulfonsäure-monohydrat und rührt 3,5 Stunden unter Stickstoff bei 22°C. Dann wird die Reaktionsmischung auf gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0–100% Essigester/0–10% Methanol erhält man 505 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

20

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,84/0,87 (3H), 1,07 (3H), 1,13 (3H), 1,23 (3H), 1,68/1,77 (3H), 1,00–1,85 (10H), 2,06 (3H), 2,08–2,6 (3H), 2,72 (3H), 3,20–3,51 (4H), 3,89 (2H), 4,05 (1H), 4,23/4,29 (1H), 5,30/5,40 (1H), 6,61 (1H), 6,96/6,97 (1H) ppm.

25

Beispiel 1ap

30

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-17-(2-Methyl-4-thiazolyl)-4,4,6,8,13,16-hexamethyl-1,3,7,15-tetrakis-[[dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dien-5-on

Zu einer Lösung von 490 mg des vorstehend hergestellten Tetrols in 30 ml Methylenchlorid gibt man bei –70°C unter Argon 4 ml 2,6-Lutidin und tropft dann 3,9 ml Trifluormethansulfonsäure-tert.butylidimethylsilylester zu und rührt 24 Stunden bei –70°C. Dann wird die Reaktionsmischung auf gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0–50% Essigester erhält man 742 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

35

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,15 (24H), 0,90 (39H), 0,95–1,75 (9H), 1,05 (3H), 1,06 (3H), 1,22 (3H), 1,53/1,62 (3H), 2,00/2,02 (3H), 2,21 (2H), 2,71 (3H), 3,15 (1H), 3,58 (1H), 3,67 (1H), 3,77 (1H), 3,90 (1H), 4,23 (1H), 5,18 (1H), 6,49 (1H), 6,92/6,93 (1H) ppm.

40

Beispiel 1aq

45

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-17-(2-Methyl-4-thiazolyl)-4,4,6,8,13,16-hexamethyl-1-hydroxy-3,7,15-tris-[[dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dien-5-on

Zu einer Lösung von 735 mg des vorstehend hergestellten Silyl ethers in einem Gemisch aus 8 ml Dichlormethan und 8 ml Methanol gibt man bei 0°C unter Argon 179 mg Campher-10-sulfonsäure, läßt auf 22°C erwärmen und rührt noch 1,5 Stunden. Anschließend gibt man 0,6 ml Triethylamin zu, gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0–20% Essigester erhält man 527 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

50

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,17 (18H), 0,93 (30H), 1,09 (9H), 0,90–1,54 (8H), 1,66/1,73 (3H), 1,93 (2H), 2,00/2,03 (3H), 2,20 (2H), 2,73 (3H), 3,15 (1H), 3,67 (2H), 3,81 (1H), 4,10 (1H), 4,23 (1H), 5,20 (1H), 6,47 (1H), 6,92/6,94 (1H) ppm.

55

Beispiel 1ar

60

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-17-(2-Methyl-4-thiazolyl)-4,4,6,8,13,16-hexamethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl-(1,1-diimethylethyl)silyl]oxy]-5-oxo-heptadeca-12,16-dienal

Zu einer Lösung von 520 mg des vorstehend hergestellten Alkohols in 30 ml Methylenchlorid gibt man bei 0°C unter Argon 1,28 g Collins-Reagenz und rührt 15 Minuten bei 0°C. Dann wird mit Celite versetzt und mit Ether verdünnt. Man filtriert über Celite ab, wäscht gut mit Ether nach und engt das Filtrat im Vakuum ein. Die so erhaltene Titelverbindung (463 mg) wird ohne weitere Reinigung als schwach gelb gefärbtes Öl in die nächste Stufe eingesetzt.

65

DE 198 30 060 A 1

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.0–0.17 (18H), 0.91 (30H), 1.05 (3H), 1.10 (3H), 1.27 (3H), 1.65/1.72 (3H), 1.00–1.62 (8H), 2.00/2.03 (3H), 2.21 (2H), 2.30–2.58 (3H), 2.72 (3H), 3.14 (1H), 3.79 (1H), 4.23 (1H), 5.20 (1H), 6.47 (1H), 6.92/6.94 (1H) ppm.

5

Beispiel 1as

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-17-(2-Methyl-4-thiazolyl)-4,4,6,8,13,16-hexamethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure (A) und (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-17-(2-Methyl-4-thiazolyl)-4,4,6,8,13,16-hexamethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure (B)

10

Zu einer Lösung von 530 mg des vorstehend hergestellten Aldehyds in 19.5 ml Aceton gibt man bei –30°C 1.5 ml einer standardisierten, 8N Chromschwefelsäurelösung und rührt 45 Minuten. Man gießt in ein Gemisch aus Wasser und Diethylether und wäscht die organische Phase zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch zweimalige Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0–90% Essigester erhält man 162 mg der Titelverbindung A als unpolare Komponente und 171 mg der Titelverbindung B als polare Komponente als farblose Öle.

15

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0.00–0.18 (18H), 0.88 (30H), 0.90–1.68 (7H), 1.09 (3H), 1.17 (3H), 1.20 (3H), 1.75 (3H), 1.98 (3H), 2.00–2.50 (4H), 2.72 (3H), 3.16 (1H), 3.73 (1H), 4.33 (1H), 4.43 (1H), 5.23 (1H), 6.72 (1H), 6.97 (1H) ppm.

20

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0.00–0.17 (18H), 0.90 (30H), 0.90–1.45 (7H), 1.07 (3H), 1.13 (3H), 1.23 (3H), 1.63 (3H), 1.97 (3H), 1.85–2.58 (4H), 2.51 (3H), 3.17 (1H), 3.80 (1H), 4.21 (1H), 4.39 (1H), 5.18 (1H), 6.46 (1H), 6.92 (1H) ppm.

Beispiel 1at

25

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-17-(2-Methyl-4-thiazolyl)-4,4,6,8,13,16-hexamethyl-3,7-bis-[[dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-15-hydroxy-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure

30

Zu einer Lösung von 50 mg der unter Beispiel 1as hergestellten Titelverbindung B in 1.5 ml Tetrahydrofuran gibt man bei 22°C unter Argon 0.59 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid und rührt 16 Stunden. Dann wird die Reaktionsmischung auf eiskalte gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung gegeben und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wäscht man einmal mit 1N Salzsäure und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0–80% Essigester erhält man 42 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

35

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.00–0.15 (12H), 0.91 (21H), 1.07 (3H), 1.13 (3H), 1.23 (3H), 0.80–1.50 (9H), 1.69 (3H), 2.03 (3H), 2.11–2.58 (4H), 2.73 (3H), 3.15 (1H), 3.80 (1H), 4.24 (1H), 4.41 (1H), 5.31 (1H), 6.53 (1H), 6.95 (1H) ppm.

Beispiel 1au

40

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

45

Zu einer Lösung von 118 mg der vorstehend hergestellten Säure in 6 ml Tetrahydrofuran gibt man unter Argon 75 µl Triethylamin, 50 µl 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und rührt 15 Minuten. Diese Lösung wird innerhalb von 3 Stunden zu einer Lösung von 1–5 mg 4-Dimethylaminopyridin in 90 ml Toluol getropft und weitere 15 Minuten bei 23°C gerührt. Man engt im Vakuum und reinigt den so erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–40% Essigester erhält man 87 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

50

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.00–0.17 (12H), 0.87 (9H), 0.93 (9H), 0.96 (3H), 1.12 (3H), 1.14 (3H), 1.21 (3H), 1.63 (3H), 2.14 (3H), 1.00–2.37 (10H), 2.49 (1H), 2.62 (1H), 2.73 (1H), 2.82 (1H), 3.05 (1H), 3.92 (1H), 4.20 (1H), 5.31 (1H), 5.37 (1H), 6.59 (1H), 6.95 (1H) ppm.

Beispiel 1

55

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

60

Zu einer Lösung von 45 mg des vorstehend hergestellten Lactons in 1.5 ml Methylenchlorid gibt man bei –10°C unter Argon 348 µl einer 20%igen Lösung von Trifluoressigsäure in Methylenchlorid. Man läßt auf 0°C erwärmen und rührt 5 Stunden bei dieser Temperatur. Dann wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0–80% Essigester erhält man 22.4 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

65

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.99 (3H), 1.08 (3H), 1.20 (3H), 1.31 (3H), 1.64 (3H), 1.05–1.75 (5H), 1.90 (1H), 2.01 (3H), 2.21 (2H), 2.34 (1H), 2.49–2.52 (3H), 2.72 (3H), 3.10 (1H), 3.22 (1H), 3.77 (1H), 4.02 (1H), 5.31 (1H), 5.52 (1H), 6.58 (1H), 6.98 (1H) ppm.

Beispiel 2

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B) 5

Zu einer Lösung von 20 mg der nach Beispiel 1 hergestellten Titelverbindung in 0,4 ml Acetonitril gibt man bei 0°C unter Argon 233 µl einer 0,1037 molaren EDTA-diNatrium-Salzlösung und 389 µl 1,1,1-Trifluoracetone. Dann wird eine Mischung aus 47,6 mg Oxon und 27,3 mg Natriumhydrogencarbonat zugegeben und für 2,5 Stunden bei 0°C gerührt. Anschließend versetzt man mit Natriumthiosulfat-Lösung und extrahiert mehrfach mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeeengt. Ein zweiter Ansatz in gleicher Größe liefert eine weitere Charge an Rohprodukt. Die so erhaltenen vereinigten Rohprodukte reinigt man durch präparative Dickschichtchromatographie mit Hexan/50% Essigester vor. Die eigentliche Trennung der Titelverbindungen A und B erfolgt durch eine HPLC-Trennung (Chiralpak AD 10 µm; Hexan: Ethanol 85 : 15). Man erhält auf diese Weise 6,7 mg der Titelverbindung A und 16,2 mg der Titelverbindung B als farblose Öle. 10 15

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,99 (3H), 1,05 (3H), 1,16 (3H), 1,43 (3H), 1,45 (3H), 1,05–1,72 (8H), 2,00 (2H), 2,09 (3H), 2,44 (2H), 2,72 (3H), 2,89 (1H), 3,50 (1H), 3,83 (1H), 4,14 (1H), 4,50 (1H), 5,62 (1H), 6,57 (1H), 6,98 (1H) ppm. ¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 1,03 (3H), 1,13 (3H), 1,23 (3H), 1,34 (3H), 1,36 (3H), 1,07–1,72 (7H), 1,70 (1H), 2,08 (3H), 2,22 (2H), 2,50 (1H), 2,60 (1H), 2,72 (3H), 2,93 (1H), 3,25 (1H), 3,57 (1H), 3,82 (1H), 4,05 (1H), 5,44 (1H), 6,66 (1H), 6,98 (1H) ppm. 20

Beispiel 3

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 25

Beispiel 3a

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-17-(2-Methyl-4-thiazolyl)-4,4,6,8,13,16-hexamethyl-3,7-bis-[[dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-15-hydroxy-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure 30

In Analogie zu Beispiel 1s werden 150 mg der in Beispiel 1r hergestellten Titelverbindung A umgesetzt. Man erhält 81 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,16 (12H), 0,90 (21H), 1,08 (3H), 1,17 (3H), 1,18 (3H), 0,80–2,28 (8H), 1,78 (3H), 2,03 (3H), 2,30–2,55 (4H), 2,73 (3H), 3,14 (1H), 3,78 (1H), 4,28 (1H), 4,42 (1H), 5,38 (1H), 6,78 (1H), 6,97 (1H) ppm. 35

Beispiel 3b

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 40

In Analogie zu Beispiel 1au werden 81 mg der vorstehend hergestellten Verbindung umgesetzt. Man erhält nach Säulenchromatographie 75 mg, die nochmals durch präparative Dickschichtchromatographie mit Hexan/10% Essigester gereinigt werden. Man erhält 58 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,17 (12H), 0,79–0,99 (24H), 1,09 (3H), 1,16 (3H), 1,72 (3H), 1,00–1,92 (8H), 2,12 (3H), 2,31 (2H), 2,68 (1H), 2,71 (1H), 2,88 (1H), 2,99 (2H), 3,89 (1H), 3,98 (1H), 5,06 (1H), 5,27 (1H), 6,59 (1H), 6,98 (1H) ppm. 45

Beispiel 3

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 50

In Analogie zu Beispiel 1 werden 27 mg der vorstehend hergestellten Verbindung umgesetzt. Die Reinigung erfolgt durch präparative Dickschichtchromatographie mit Hexan/20% Essigester. Man erhält 17,4 mg der Titelverbindung als farbloses Öl. 55

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,02 (3H), 1,11 (3H), 1,20 (3H), 1,35 (3H), 1,75 (3H), 1,10–2,05 (7H), 2,10 (3H), 2,20 (1H), 2,39 (1H), 2,51 (1H), 2,70 (3H), 2,83–3,01 (2H), 3,14 (1H), 3,80 (1H), 3,42 (1H), 4,20 (1H), 5,23 (1H), 5,40 (1H), 6,62 (1H), 6,98 (1H) ppm. 60

Beispiel 4

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B) 65

In Analogie zu Beispiel 2 werden 15 mg der in Beispiel 3 hergestellten Verbindung umgesetzt. Die Reinigung erfolgt

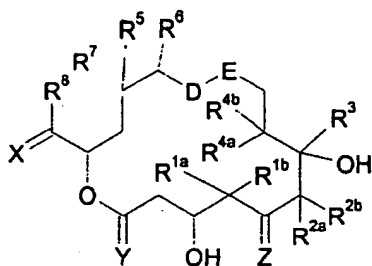
nur durch präparative Dickschichtchromatographie. Man erhält 0.3 mg der Titelverbindung A und 11 mg der Titelverbindung B als farblose Öle.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0.94 (3H), 1.04 (3H), 1.10 (3H), 1.41(3H), 1.43 (3H), 1.05–2.20 (7H), 2.12 (3H), 2.24–2.65 (4H), 2.73 (3H), 3.32 (1H), 3.40–3.82 (2H), 4.07 (1H), 5.80 (1H), 6.62 (1H), 6.98 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 1.03 (3H), 1.15 (3H), 1.21 (3H), 1.36 (3H), 1.38 (3H), 1.10–1.97 (9H), 2.05 (3H), 2.09 (1H), 2.42 (1H), 2.53 (1H), 2.70 (3H), 2.72 (1H), 3.14 (1H), 3.67 (1H), 3.81 (1H), 4.12 (1H), 5.49 (1H), 6.56 (1H), 6.97 (1H) ppm.

Patentansprüche

1. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,



I,

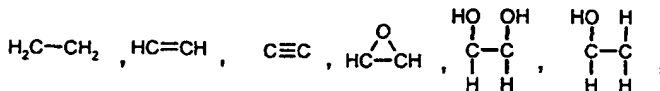
worin

R^{1a}, R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe mit m = 2, 3, 4 oder 5,

R^{2a}, R^{2b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_n-Gruppe mit n = 2, 3, 4 oder 5,

R³ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₁₀-Aralkyl,

R^{4a}, R^{4b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_p-Gruppe mit p = 2, 3, 4 oder 5,



D-E eine Gruppe

R⁵ C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₁₀-Aralkyl,

R⁶, R⁷ je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R⁸ Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, die alle substituiert sein können,

X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR⁹, eine C₂-C₁₀-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR¹⁰ oder eine Gruppierung CR¹¹R¹², wobei

R⁹ für einen C₁-C₂₀-Alkylrest,

R¹⁰ für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG¹, R¹¹, R¹² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C₁-C₂₀-Alkyl-, Aryl-, C₇-C₂₀-Aralkylrest oder R¹¹ und R¹² zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring

stehen,

Y ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome,

Z ein Sauerstoffatom oder H/OR¹³,

wobei

R¹³ Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG² ist,

bedeuten,

einschließlich aller Stereoisomeren dieser Verbindungen und deren Gemische.

2. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b} und R⁵ alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.

3. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶ und R⁷ alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.

4. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und X alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.

5. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶ und R⁷ alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.

6. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und X alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.
7. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und X alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B. 5
8. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R⁵ für eine Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppe steht.
9. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 8, worin R⁶ und R⁷ gemeinsam eine zusätzliche Bindung bedeuten. 10
10. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 8, worin R⁶ und R⁷ gemeinsam eine Epoxygruppe bedeuten.
11. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, nämlich
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 15
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
- (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 20
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
- (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion 25
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
- (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion 30
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,14-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und 35
- (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5-dimethylen-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,14-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8-dimethylen-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und 40
- (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8-dimethylen-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5-trimethylen-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,14-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 45
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8-trimethylen-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
- (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8-trimethylen-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-14-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 50
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
- (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion 55
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-14-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
- (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion 60
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-14-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und 65
- (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7,14-diethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-

5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1,10-diethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1,10-diethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-14-proyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-propyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-propyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazol-1-yl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,14-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-14-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

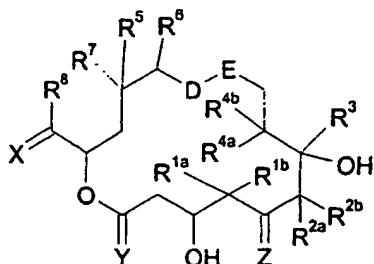
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-14-proyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-propyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-propyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion.

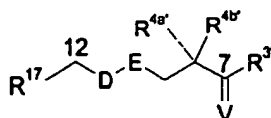
12. Verfahren zur Herstellung der Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1



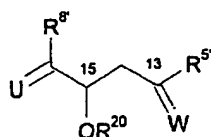
I,

worin

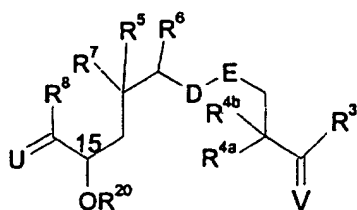
die Substituenten die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, daß ein Fragment der allgemeinen Formel B

**B**

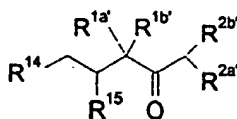
worin
 $R^{3'}$, $R^{4a'}$ und $R^{4b'}$ die bereits für R^3 , R^{4a} und R^{4b} genannten Bedeutungen haben, und
 R^{17} eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG^3 , ein Phosphoniumhalogenidrest PPh_3+Hal^- (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest $P(O)(OQ)_2$ (Q = C_1 - C_{10} -Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxidrest $P(O)Ph_2$ (Ph = Phenyl),
 bedeuten,
 mit einem Fragment der allgemeinen Formel C

**C**

worin
 $R^{5'}$, $R^{8'}$ die bereits in der allgemeinen Formel I für R^5 und R^8 genannte Bedeutung haben und
 R^{20} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG^5
 U ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^9 , eine C_2 - C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxypgruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^{10} oder eine Gruppierung $CR^{11}R^{12}$,
 wobei
 R^9 für einen C_1 - C_{20} -Alkylrest,
 R^{10} für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^6 ,
 R^{11} , R^{12} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1 - C_{20} -Alkyl-, Aryl-, C_7 - C_{20} -Aralkylrest oder R^{11} und R^{12} zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring
 W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{21} , eine C_2 - C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxypgruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{22} , stehen,
 wobei
 R^{21} für einen C_1 - C_{20} -Alkylrest,
 R^{22} für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^7 ,
 bedeuten,
 zu einem Teilfragment der allgemeinen Formel BC

**BC,**

worin
 R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^6 , R^7 , R^{20} , D, E, U und V die bereits genannten Bedeutungen haben,
 umgesetzt und dieses Teilfragment BC mit einem Fragment der allgemeinen Formel A

**A,**

worin
 $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$ und $R^{2b'}$ die bereits für R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} und R^{2b} genannten Bedeutungen haben und
 R^{14} CH_2OR^{14a} , CH_2Hal , CHO , CO_2R^{14b} , $COHal$,
 R^{15} Wasserstoff, OR^{15a} , Hal , OSO_2R^{15b} ,

R^{14a} , R^{15a} Wasserstoff, SO_2 -Alkyl, SO_2 -Aryl, SO_2 -Aralkyl oder gemeinsam eine $-(CH_2)_6$ -Gruppe oder gemeinsam eine $CR^{16a}R^{16b}$ -Gruppe,

R^{14b} , R^{15b} Wasserstoff, C_1 - C_{20} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl,

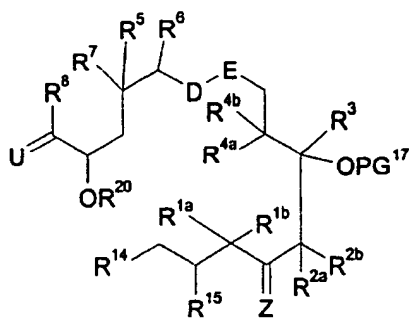
R^{16a} , R^{16b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, oder gemeinsam eine $-(CH_2)_q$ -Gruppe,

Hal Halogen,

o 2 bis 4,

q 3 bis 6,

einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie freie Hydroxylgruppen in R^{14} und R^{15} verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A und R^{14} ketalisiert, in einen Enolether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt sein können, zu einem Teilfragment der allgemeinen Formel ABC

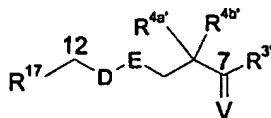


ABC,

worin R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{14} , R^{15} , D, E, U und Z die bereits genannten Bedeutungen haben,

umgesetzt und dieses Teilfragment der allgemeinen Formel ABC zu einem Epothilon-Derivat der allgemeinen Formel cyclisiert wird.

13. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel B



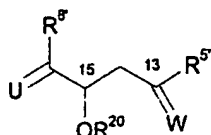
B

worin

$R^{3'}$, $R^{4a'}$ und $R^{4b'}$ die bereits für R^3 , R^{4a} und R^{4b} genannten Bedeutungen haben, und

R^{17} eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG^3 , ein Phosphoniumhalogenidrest $PPh_3^+Hal^-$ (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest $P(O)(OQ)_2$ ($Q = C_1$ - C_{10} -Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxidrest $P(O)Ph_2$ (Ph = Phenyl) bedeuten.

14. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel C



C

worin

R^5 , R^8 die bereits in der allgemeinen Formel I für R^5 und R^8 genannte Bedeutung haben und

R^{20} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG^5

U ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^9 , eine C_2 - C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^{10} oder eine Gruppierung $CR^{11}R^{12}$,

wobei

R^9 für einen C_1 - C_{20} -Alkylrest, R^{10} für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^6 ,

R^{11} , R^{12} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1 - C_{20} -Alkyl-, Aryl-, C_7 - C_{20} -Aralkylrest oder

R^{11} und R^{12} zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring

W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{21} , eine C_2 - C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder

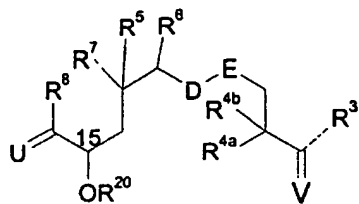
verzweigt sein kann oder H/OR²², stehen,

wobei

R²¹ für einen C₁-C₂₀-Alkylrest,

R²² für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG⁷,
bedeuten.

15. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel BC

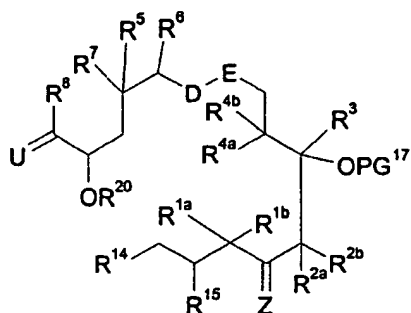


BC,

worin

R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁶, R⁷, R²⁰, D, E, U und V die bereits genannten Bedeutungen haben.

16. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel ABC



ABC,

worin

R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁴, R¹⁵, D, E, U und Z die bereits genannten Bedeutungen haben.

17. Pharmazeutische Präparate, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

18. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

- Leerseite -

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.